

后浪出版公司

CCTCAGATAGGGGTCCCTTG  
H16,379

*Svante Pääbo*

# NEANDERTHAL MAN

ACACGCACATTACAGT

# 尼安德特人

[瑞典]斯万特·帕博——著

夏志——译      杨焕明——审校

CAATCAACCTCAACTATCACAC...ACTCCCAAGCCACCCCT-CACCCACTAGGATACCACAAACCTACCCACCCCTAACAGTACATAGT...  
L 6 205...T...G...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.1...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.2...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.3...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.4...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.5...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.6...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.7...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.8...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.9...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.10...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.11...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.12...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
A12.13...T...G...T...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B13.1...CACTCAACTGCAACTCCTCAAA...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B13.2...L...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B13.3...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B13.4...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B13.5...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B13.6...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B13.7...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B13.8...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
B14.1...ACTACAACCTCCAAAGACGCCCCCTTA...T...G...G...C...  
B14.2...NL16,263/264...T...G...G...C...  
B14.3...T...G...G...C...  
B14.4...T...G...G...C...  
B14.5...T...G...G...C...  
B14.6...T...G...G...C...  
B14.7...T...G...G...C...  
B14.8...T...G...G...C...  
B14.9...T...G...G...C...  
B14.10...T...G...G...C...  
B14.11...T...G...G...C...  
B14.12...T...G...G...C...  
B14.13...T...G...G...C...  
A15.1...T...G...G...C...  
A15.2...T...G...G...C...  
A15.3...T...G...G...C...  
A15.4...T...G...G...C...  
A15.5...T...G...G...C...  
A15.6...T...G...G...C...  
A15.7...T...G...G...C...  
A15.8...T...G...G...C...  
A15.9...T...G...G...C...  
A15.10...T...G...G...C...  
Neanderthal...T...G...T...A...A...G...T...A...T...T...G...G...C...  
[16,210-16,400]

以现代分子手段，重探人类演化路径

浙江教育出版社  
ZHEJIANG EDUCATION PUBLISHING HOUSE

还在督促自己每天进步一点吗？

还在坚持每天阅读的习惯吗？

还在为找不到自己喜欢的书籍烦恼吗？

那～

你愿意与我成为书友吗？

国内外当下流行书籍

各图书销量排行榜书籍

大量工具书籍

使我们受益终生的书籍

.....

海量电子版、纸质版书籍及音频课程

还有贴心的“学习管家”服务哦！



微信: shuyou055

## 版权信息

COPYRIGHT

书名：尼安德特人

作者：【瑞典】斯万特·帕博

出版社：浙江教育出版社·后浪

出版时间：2018年12月

ISBN：9787553678351

本书由后浪出版咨询（北京）有限责任公司授权得到APP电子版制作与发行

版权所有·侵权必究

## 探索现代人起源的不同尝试

杨焕明院士审校、夏志翻译的这本书虽然名为“尼安德特人”，但实际上是作者，位于德国莱比锡的马普演化人类学研究所所长斯万特·帕博博士科研生涯的一本自传，也为古 DNA 分析和研究提供了大量生动的历史素材。研究埃及古物，进医学院求学，毕业后研究腺病毒，瞒着上级“偷偷地”试着提取埃及木乃伊 DNA，“扮演 PCR 警察”对“恐龙 DNA”进行科学打假，特别是克服多种磨难终于绘制出尼安德特人（以下简称尼人）基因组草图，同时通过古 DNA 发现丹尼索瓦人，本书将作者这些特别曲折饶有兴味的科研经历和众多学者在古 DNA 研究领域的辛勤耕耘娓娓道来，引人入胜，使笔者频频感受宋代陆游诗“山重水复疑无路，柳暗花明又一村”的美好意境。此外，书中还穿插着一些轻松的个人生活故事，更添情趣。

本书用最大篇幅，突出重点述说从无到有绘制尼人基因组草图的全过程。为什么这项贡献十分重要呢？现代人起源是近年学界和公众十分关注的热点之一。1987 年夏娃假说横空出世，很快就成为关于现代人起源的主流观点，其与主要对立面多地区进化假说矛盾的关键点之一就是主张尼人和欧、亚同时的古人类被来源于非洲的现代人完全替代，对现代人起源没有丝毫贡献，非洲是现代人的唯一起源地。历史真相究竟如何？学界争论，相持不下，多年不得化解。帕博及其科研团队不屈不挠，经历无数次沮丧和庆幸、危机和转机、挫折和成功交替的跌宕起伏

的“痛苦的过程”，但是一直努力保持乐观和生活情趣，奋勇前进，终于在 2010 年查明现代人与尼人确有杂交，证明了不仅是非洲，而且欧、亚大陆的古老型人类也曾对现代人起源有所贡献，导致主张现代人只源自非洲，不承认欧、亚古老型人类有过贡献的夏娃假说从此退出历史舞台。而被冷落多年的同化假说东山再起，将其取而代之。同化假说主张现代人主要源自非洲，欧、亚的古老型人类也有贡献，虽然贡献的分量与多地区进化说所主张的有所不同，但两者均认同现代人具有多地的来源。本人一向认为，相信夏娃假说和多地区进化假说，乃至同化假说的学者探寻的都是人类历史，大家都通过符合科学的途径进行探索，得到的成果应该都可能反映部分的历史真相，却都还未能破解错综复杂的历史全貌，只能各执一词。事实上历史真相只有一个，因此我总是盼望多种学科的研究殊途同归，逐步走向协调，接近历史真相。通过古 DNA 分析，确定尼人与现代人有过杂交，很快便被此前尖锐对立的不同假说的拥护者所接受，达到初步的协调，因而帕博及其团队将关于现代人起源的争论推进到一个新的阶段，厥功至伟。我与他分属不同学科，都探索现代人起源，虽然对他的观点不能完全认同，但深深为其丰硕贡献及书中描述的艰辛努力所感动，故在此敬献数语向读者推荐。

古人类学家、中国科学院院士 吴新智

2018年3月17日



## 科学领域的文学之作， 文学之作中的严谨科学

我长得很像母亲，圆脸，皮肤光洁少须；与父亲棱角分明的长相差距很大，也不似他那般浓重的络腮胡子。我对我的出身一直好奇，我从哪里来？祖上是谁人？

父亲早年背井离乡，戎马抗战，活下来是个侥幸。在我的山东荣成镆铘岛老家村里，只有我们一大家族姓马，孤独一支。幸亏曾祖父修了份家谱，我们才能查到马家于永乐四年（1406 年）由安徽迁徙至山东文登，如果再往前溯源，安徽马家定由陕西扶风马援一支扩展而成。有一说法，天下汉马皆源出于此。

这对我来说，更像一个传说。我年轻时就希望有一天能通过科学手段，清晰地告诉我，我是谁，来自哪里，我身上是否留有异族的血液。这在过去就是个神话，只有上苍能够知道。我们在这神话的笼罩下，磕磕绊绊地前行了数千年，直到 DNA 的研究成果出现，我们才看见自己生命的链条是那么诡异，那么绚烂，那么不可思议。

我们这么一个伟大的物种，这么渺小的一个个体都与 DNA 有着密不可分的关系。我们的长相、肤色、头发、眼睛等一切，都由这么小之又小的分子链决定；而决定我们每个个体诞生的那一刻，是男女生命最伟大的碰撞，这一刻不光有快乐和希望，还有传说中上苍的那只无形的大手。

这就是我们的基因。达尔文一百多年前就告诉我们：我们只是一个物种，由黑猩猩分支演化而来；科学家们估计，大约距今 700 万至 500 万年间，人类从黑猩猩的共同祖先分支出来，后发展成若干人属物种，但不幸的是均已灭绝。这些灭绝的包括我们熟知的北京人、蓝田人、元谋人等，也包括栖息在欧洲大陆大名鼎鼎的尼安德特人。

我最早知道尼安德特人是通过一部电视节目，这部电视节目的细腻无限地吸引了我。它在讲述史前文明时，不停地提示我们人类生存的不易，包括我们今天主宰这个星球实属侥幸中的侥幸。由于基因技术的进步与使用，现在几乎已经确定我们这些除非洲之外的现代人都是尼安德特人与非洲智人的后裔。

我们身上居然有尼安德特人的基因？那么，我们真应该向我们的祖先致敬。由于他们不懈的努力，在浩瀚的宇宙空间下，在广袤的大自然中，才有了我们人类幸福的今天。其实，仅在数万年前，人类还是个濒危物种，度过了人类历史上最黑暗的时刻，我们才以爆炸式形态迅速占领这个星球。

毫无疑问，我们人类今天处在智能加信息革命的节点上，我们的生活将发生巨变。此次革命不仅将左右人类文明的走向，更重要的是让我们深刻地了解了自己。《尼安德特人》这本书无疑是一个极好的范例。多了解一些我们不知的领域，就会帮我们在未来多争取一些主动权。

《尼安德特人》一书的著者我并不相识，经译者和后浪出版公司相邀，希望我为书作序，这让我诚惶诚恐。对于科学，我是外行，本应谨言慎行；但我实在太喜欢这样一部科学领域的文学之作了，于文学中又有严谨的科学表达。对于我们每一个人的成长，一方面需要人文的滋养，另一方面也需要科学的哺育。



谨向著者、译者致以真诚的敬意。是为序。

马未都

2018年3月5日深夜

## 科学家的好奇心

古 DNA 是从化石和考古材料中所能获取的生物遗传信息。生物死亡后，因为自身修复功能的停止，以及水解、氧化和微生物作用等降解因素的影响，其组织细胞中能残留下来的 DNA 总是以微量、高度片段化的小分子形式存在，这无疑大大地增加了其研究的难度。20 世纪 80 年代，还在瑞典乌普萨拉大学医学院攻读博士学位的斯万特·帕博凭着自己对人类演化的浓厚兴趣，开始了对埃及木乃伊古 DNA 的探索性研究工作，依据当时的实验技术和手段试图从古代材料中获取 DNA 并加以测序，那真是一件难以想象的事情。但他克服种种困难，成功地从 2000 多年前埃及木乃伊中得到了线粒体 DNA 片断并成功地对其进行了克隆和测序，该成果于 1985 年发表在《自然》杂志上后，引起了学术界对古 DNA 的关注。斯万特·帕博等少数先驱者的开拓性工作，在 20 世纪 80 年代拉开了古 DNA 研究的序幕。

古 DNA 研究作为一个富有挑战性的研究领域，其发展历程可谓跌宕起伏。美国化学家穆利斯发明的多聚酶链式反应（PCR）技术以及第一台商业化的 PCR 仪于 1987 年的面世，使扩增古代材料中微量的 DNA 变为可能，从而在全球范围内掀起了古 DNA 研究的热潮。20 世纪 80 年代末到 90 年代初，世界上许多大学和研究机构纷纷建立古 DNA 实验室，并开始了从不同动植物及古人类材料中获取古 DNA 的探索研究，发表了很多成果，曾经一度忽视了古 DNA 的保存年限问题，有一种追

求材料年代越古老、研究结果越新奇的趋势。随后，人们发现高灵敏的 PCR 技术不仅能够扩增古代生物的微量 DNA，同时也可以扩增非古代生物的外源 DNA，很多已发表的成果难以得到重复性实验的验证，古 DNA 研究在 20 世纪 90 年代中期到 21 世纪初曾经历了饱受实验污染困扰的低谷期，很多古 DNA 实验室关门，一些古 DNA 研究者转行到其他领域。21 世纪初的第二代测序技术的发展，使得短时间内古 DNA 的获取数量大大增加，并且较好地解决了对外源 DNA 污染的识别问题，古基因组研究成为现实。目前古 DNA 研究在生物的系统演化、分子种群遗传学与谱系地理学、分子演化速率、人类的起源和演化、动植物的家养驯化过程等方面发挥着越来越重要的作用。毫无疑问，古 DNA 领域的发展一方面离不开以测序手段为主的实验技术的改进，其中斯万特·帕博等古 DNA 研究者对测序技术的改进起到了很重要的促进作用；另外一方面，也离不开以斯万特·帕博为代表的一批古 DNA 领域专家在困难时期的坚守、并不断改进和完善古 DNA 实验分析体系。

斯万特·帕博所著的《尼安德特人》一书，以尼安德特人古 DNA 及古人类基因组研究过程为主线，采用讲故事的方式生动地叙述了他从事古 DNA 研究 30 多年里所经历的探索未知的乐趣、采集样品和实验过程的艰辛、遭受失败和挫折时的沮丧、获得成功后的喜悦。作者用逻辑清晰、深入浅出而又不失幽默诙谐的叙述方式，带着读者身临其境地体验了古 DNA 作为新兴研究领域的萌芽、发展及壮大历程。一些原本非常专业的概念和细节，在其笔下变得通俗易懂，妙趣横生，且令人深思。那些可以载入古 DNA 发展史册的瞬间，在帕博举重若轻的描述中，让人尤感科研工作因严谨、压力而衍生的魅力。作者与家人、团队成员、合作者、竞争者之间那些有趣的故事，行云流水般穿插在其对科研工作

的阐述中，更是让人体会到帕博作为杰出的科学家在工作和生活中对新事物的好奇心以及其对人性的敏锐洞察力。尤其值得提出的是，阅读本中译本时，未曾因不同的语言习惯和表达方式而感到别扭，由此体现出译者在语言文字上的深厚功底及扎实精准的专业能力。

我于 20 世纪 90 年代末开始涉足古 DNA 研究领域，见证了古 DNA 的发展过程，也有幸结识了古 DNA 研究领域的一些专家，其中包括斯万特·帕博培养的学生。在同行心目中，斯万特·帕博教授是一位个性强、率直的科学家，他不仅是古 DNA 研究的开拓者，也是该领域的一面旗帜。他所著的《尼安德特人》对于古 DNA 和分子演化生物学研究者是一部很好的参考读物，对于广大科研工作者和立志从事科学研究的青年学子也有重要的启示意义。

中国地质大学（武汉）副校长 赖旭龙

2018年3月21日

## 见证新科学分支的诞生和发展

本书展示了一位科学家如何将科研融入生活的过程。斯万特·帕博面对一次次失望，不轻易放弃，在克服一个个困难的过程中，让研究成为经典和永恒。如作者所说，他记录的是完成了一个个科研项目的人和事的组合。这让我们身临其中，感受科学和生活的魅力，真实面对自己的优缺点。

在科学研究方面，斯万特·帕博告诉读者科研过程中的不确定性，告诉我们通过一天天的努力，沿着感兴趣的科学问题，一点点攻克难关，最终发现科学的真相。斯万特·帕博作为古 DNA 领域的开创者之一，就某种意义而言，他让我们通过古 DNA 这一新的工具去理解人类的本质。30 多年前，斯万特·帕博证明 DNA 可以留存在古人类组织中。他的团队也一直在克服技术困难，开发了很多重要手段来获得古代遗存中的 DNA 序列。随着相关实验技术的发展，古 DNA 的研究取得了一系列突破性成果，为研究人类起源与迁徙、文明传播与碰撞、重大历史事件与历史悬案提供了全新的视角与方法。

虽然现代人类是唯一存活至今的人类，但是考古研究显示，在远古时代，地球上存在过数量不少的其他类型的人类。1997 年，帕博团队获得了第一个远古人类——尼安德特人的线粒体 DNA 序列。2005 年，他发起了尼安德特人基因组测序计划。2010 年，他发表了第一个尼安德特基因组草图，第一次直接比较了尼安德特人基因组与现今人类的基

基因组。这个研究让我们知道，在非洲以外的现代人的基因组中，有高达2%的成分来自尼安德特人，从而证明尼安德特人与现代人类有过混血。正是因为有了尼安德特人基因组等古人类基因组，我们才可以开始探索我们为什么成为人类，什么使我们成为人。

2010年，帕博团队对西伯利亚阿尔泰山发现的一段小指骨进行了DNA测序。这是一个未知的人类，因发现地点而被命名为丹尼索瓦人。这是第一次通过遗传方法发现了灭绝古人类，但到目前为止，我们还不知道她的体质特征。帕博团队已发现遗传自尼安德特人和丹尼索瓦人的基因在当今人类中具有重要作用，和糖尿病、心脏病、抑郁症等疾病相关。此外，西藏高原上藏族人的高海拔适应性也与丹尼索瓦人有关。这些关于古老基因变异如何影响现代人生理的研究才刚刚开始。2014年，帕博团队确定了尼安德特人的高深度基因组序列，其质量可以与现代人类的基因组相媲美。这让我们了解到，不仅古人类与现代人类有基因混合，古人类之间也存在多次混合。他们团队的工作还在继续，这些都让我们见证了一个新的研究领域的快速发展。

总之，斯万特·帕博告诉读者，科学研究是复杂的、非线性的。而《尼安德特人》让我们看到古DNA研究作为一个新的科学分支的诞生和发展。

作为斯万特·帕博曾经的博士生，我曾有幸参与到尼安德特人、丹尼索瓦人基因组项目。直到现在，我还清晰记得在我曾经负责的第一个基因组项目中，他的科研作风给了我很多能量。他对我确立科研态度有很大的帮助，如将巨大的压力转化为强大的动力、在好奇心的驱动下不断激励自己、重视严谨的科研作风。每当得到一个可能改变之前认识的结果时，我的第一反应经常都是“我是不是犯了什么错误”，担心样本有

污染或者分析方法有错，接着就是不停地自我找碴和论证。所有找碴的办法都试过了，确信无疑后，我才能高兴地放松下来。

阅读本书，我重温了当时很多研究的酸甜苦辣。我相信本书对于帮助读者理解科学探索的过程，有着非常重要的作用。

中国科学院古脊椎动物与古人类研究所古 DNA 实验室主任

付巧妹

2017年4月



## 前言

写作本书的想法源于约翰·布罗克曼（John Brockman）的建议。如果没有他的倡议和鼓励，我绝不会花时间写这本书，要知道，这比我曾经署名的简短科学文章要长得多。不过，自我开始动笔，我便喜欢上了这个过程。感谢这一切的发生！

很多人阅读了这部书稿并帮我提出了改进建议。首先要感谢我的妻子——琳达·维吉兰特（Linda Vigilant），她总是支持我的辛勤付出，即便这意味着我会远离家庭。基本图书公司（Basic Books）的莎拉·利平科特（Sarah Lippincot）、卡罗尔·罗尼（Carol Rowney）、克里斯汀·阿登（Christine Arden），特别是汤姆·凯莱赫（Tom Kelleher），他们都是非常优秀的编辑。真希望我能从他们那里学到许多东西。卡尔·汉内斯塔（Carl Hannestad）、克斯廷·莱克桑德（Kerstin Lexander）、维奥拉·米塔格（Viola Mittag）以及其他阅读了部分或全部书稿，并给予了重要的建议。还有日本西光寺（Saikouji）的檀上宗谦（Souken Danjo），在我想要静修的时候，他热情地招待了我。

我叙述的都是我记得的事情，但恐怕已经混淆了某些琐碎的细节。例如，关于柏林和 454 生命科学公司的各种会议与旅程等。此外，我是从自己的主观角度来描述事情的，并就我的观点对具体事件进行评判，但是我知道，这种观点并非看待事情的唯一方式。为了不赘述太多名字和细节，我没有提及许多同样重要的人。在此我向每一位觉得受到冷落

的人致歉！

## 第一章 尼安德特人横空出世

1996 年的某个深夜，我刚在床上睡下，电话就响了。那是在慕尼黑大学动物学研究所实验室的研究生马蒂亚斯·克林斯（Matthias Krings）打来的。他就说了一句话：“那不是人类的。”

“我马上过来。”我嘟囔着，套上衣服，开车穿过整座城市来到实验室。那天下午，马蒂亚斯启动了我们的 DNA 测序仪，放入他之前提取和扩增好的 DNA——这些 DNA 取自收藏在波恩莱茵博物馆的尼安德特人上的一小块肩胛骨。多年来我们得到过太多令人失望的结果，所以我并不抱太大希望。无论我们怎样提取，得到的十之八九都是自其出土约 140 年来渗入到骨头中的细菌或人类的 DNA。但在电话里，马蒂亚斯听起来很激动。他真的提取到了尼安德特人身上的遗传物质？还是别抱过多期望为好。

来到实验室，我发现马蒂亚斯和拉尔夫·施米茨（Ralf Schmitz）在一起。这位年轻的考古学家曾帮助我们从未存放在波恩的尼安德特人化石中取到一小块肩胛骨。当他们给我看一串从测序仪中得出的 A、C、G、T 序列时，这两人都情不自禁地笑了。我和他们以前都不曾见过这样的序列。

对于外行来说，这似乎只是一个由四个字母组成的随机序列，事实

上，它们是 DNA 化学结构的简明表示，而作为遗传物质的 DNA 几乎存在于身体的每个细胞。DNA 的双螺旋结构为人们所熟知，其中的两股链由核苷酸腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤和胞嘧啶组成，分别缩写为 A、T、G 和 C。这些核苷酸的排列顺序储存着让我们身体成形并维持各项功能运作的遗传信息。我们所研究的特殊 DNA 片段是线粒体基因，即 mtDNA，它经由母亲的卵细胞转递给后代。线粒体 DNA 的数百份拷贝都储存在细胞内的微小结构——线粒体中，并且这些 DNA 携带的特定信息对于线粒体的产能来说十分必要。我们每个人都只携带一种线粒体 DNA，它只占了我们基因组的 0.0005%。由于我们的每个细胞均携带着成千上万个同类型线粒体 DNA 的拷贝，所以特别容易研究。它不像我们携带的其他的 DNA 只有两份拷贝，一份来自母亲一份来自父亲，且均存储在细胞核内。截至 1996 年，我们已研究了几千份来自世界各地的人类线粒体 DNA 序列。通常这些序列会被拿来与第一个已确定的人类线粒体 DNA 序列进行比较，因而这个常见的参考序列可以用来编译列表，展示不同位置的具体差异。让我们大喜过望的是，从尼安德特人骨中得到的序列所包含的变化，不曾出现在之前研究过的数千份人类 DNA 序列中。我简直不敢相信这是真的。

每每得到激动人心或意想不到的结果时，我的心中便会充满怀疑。我会仔细检查所有出错的可能。也许有人用牛皮制成的胶处理了骨头的某个部位，所以我们才会在实验结果中发现牛的线粒体 DNA。但是这种可能很快被否定了。我们立即检查了牛的线粒体 DNA（已经由别人完成测序），发现两者之间存在非常大的差异。这个新的线粒体 DNA 序列显然非常接近人类的序列，但与已经测过的几千份人类 DNA 序列相比还是略有不同。我开始相信，这确实是首个提取并测序自一种已灭

绝人类的 DNA 片段。

我们打开一瓶存放在实验室咖啡厅冰箱里的香槟。我们知道，如果我们所看到的真的是尼安德特人的 DNA，那么自此便开启了无限可能。也许有一天，我们真的能比较尼安德特人和现存人类的所有基因或任何特定的基因。当我穿过漆黑静谧的慕尼黑走回家时（我喝了太多香槟无法开车），我简直不敢相信所发生的事情。回到床上，我辗转反侧无法入睡。我一直在想尼安德特人的事情，以及我们刚刚获得的那个线粒体 DNA 样本。



图 1.1 重建的尼安德特人骨架（左）以及现代的人类骨架（右）。照片来源：肯·幕布雷（Ken Mowbray），布莱恩·梅利（Blaine Maley），伊恩·塔特索尔（Ian Tattersall），加里·索耶（Gary Sawyer），美国自然历史博物馆。

1856 年，达尔文的《物种起源》出版的前三年，在杜塞尔多夫以东约 10 千米处的尼安德特河谷，工人在清理采石场的一个小山洞时，发现了一个头盖骨和一些骨头。他们认为这些骨头来自熊。但几年之后，这些遗骸被鉴定为来自一种已灭绝的人类。这是首次有人描述此类遗骸。此发现震惊了博物学界。多年来，关于这些骨头的研究一直在持续开展，并且发现了更多类似的骨头。这些研究想要知道尼安德特人是谁？他们是如何生活的？他们为什么在大约 3 万年前消失？在欧洲和尼安德特人共存的数千年间，我们现代的祖先与他们是如何互动的，他们是朋友还是敌人？尼安德特人是我们的祖先，抑或我们失联已久的表亲（见图 1.1）？尼安德特人行为特征方面的迷人细节对我们而言并不陌生，如照料伤患、举行葬礼仪式，甚至创作音乐等。考古遗址的发掘结果告诉我们，相较任何现今的猿类，尼安德特人与我们更相像。那么，到底有多像呢？他们是否会说话？他们是否是人类家族演化分支中走入末路的一个物种？抑或是，他们的一些基因流传至今，现在仍隐藏在我们体内？这些问题都已成为古人类学的重要课题。可以说这个学科领域在那些骨头从尼安德谷发现之时便开始建立，而现在已经可以从那些骨头中得到遗传信息了。

这些问题本身就足够有趣。不过在我看来，尼安德特人的骨头片段会带来更大的惊喜。尼安德特人是现代人类最为近缘的已灭绝的亲属。如果研究他们的 DNA，我们无疑会发现他们的基因和我们的非常相似。几年前，我的团队对黑猩猩基因组中的大量 DNA 片段进行了测序。结果表明，在我们人类与黑猩猩共有的 DNA 序列中，只有略高于 1% 的核苷酸存在差异。显然，尼安德特人肯定比这个结果更接近于我们人类。但是（这令人倍感欢欣鼓舞），我们在尼安德特人的基因组中找到



的这些差异，其中一定有一些会将我们区别于早期的人类祖先。这些祖先不仅仅是尼安德特人，还有生活在大约 160 万年前的图尔卡纳男孩（Turkana Boy）、大约 320 万年前的露西（Lucy）以及 50 多万年前的北京人（Peking Man）。也正是由这些少数差异构成的生物学基础，使现代人类诞生之后又演化出了全新的行为模式，包括出现迅速发展的技术、我们如今所熟悉的艺术形式，以及目前已知的语言和文化。如果可以研究尼安德特人的 DNA，那么我们便可以解开以上所有谜题。怀揣着这样的梦想（或幻想），我终于在旭日东升时进入梦乡。

第二天，马蒂亚斯和我都较晚才到实验室。检查完昨晚的 DNA 序列，确保我们没有犯任何错误之后，我们坐下来，计划下一步该做什么。从尼安德特人化石中得到一小段看起来有趣的线粒体 DNA 序列是一回事，但要让我们自己信服这是一个生活在（在如此特殊情况下）大约 4 万年前的人类的线粒体 DNA，又完全是另一回事，更不用说让世界上的其他人都相信了。过去 12 年的工作经验让我清楚地知道下一步该如何做。首先，我们必须重复试验——不只是最后一步，而是所有的步骤，从提取一块新骨头开始，从而证明我们所获得的序列并非来自骨头中严重损坏和历经变化的现代线粒体 DNA 分子。其次，我们必须延伸线粒体 DNA 序列，这些序列是通过骨头提取物的重叠 DNA 片段而得到的。这样我们能够重建一个更长的线粒体 DNA 序列，从而开始估计尼安德特人的线粒体 DNA 与当今人类相比是多么不同。接下来的第三个步骤也是必需的。我自己经常要求，来自古老骨骼的 DNA 序列需要经由特别的证据证实——即在另一个实验室重复试验。在竞争尤为激烈的科学领域，这是一个不同寻常的步骤。我们肯定会因为宣称获得了尼安德特人 DNA 而被视为异类。为了排除实验室中未知的错误来源，我们

需要与一个独立的实验室分享一些珍贵的骨头材料，并希望他们能重复我们的结果。我与马蒂亚斯和拉尔夫讨论了所有想法。我们制订了工作计划，并彼此发誓在研究团队之外，每个人对于这项研究绝对保密。在确定我们所获的结果真实无误之前，我们不想引起关注。

马蒂亚斯立即开始工作。他曾花了近三年时间试图从埃及木乃伊中提取 DNA，不过均徒劳无果。这次前景看好，他信心满满。拉尔夫回到波恩后似乎有些沮丧，因为他只能在那里焦急地等待我们的结果。我试着专注于手头的其他项目，但我很难将马蒂亚斯在做的事完全抛于脑后。

马蒂亚斯要做的事情并非都那么容易。毕竟，我们处理的不是从活人血液样本中提取的完整而纯净的 DNA。教科书中干净利落的双链螺旋 DNA 分子，其核苷酸 A、T、G、C 以两股糖-磷酸骨架互补配对（腺嘌呤与胸腺嘧啶，鸟嘌呤和胞嘧啶）。当储存在细胞核和细胞线粒体之中时，DNA 不是一个静态的化学结构，相反，DNA 不断受到化学损伤、被复杂的机制识别和修复。此外，DNA 分子非常长。细胞核中的 23 对染色体中的每一个都包含一个巨大的 DNA 分子。一组 23 条染色体全部加起来大约有 32 亿对核苷酸。由于细胞核有两份基因组拷贝（每份拷贝存储着一组 23 条染色体，分别继承自我们的母亲和父亲），所以细胞核中包含约 64 亿个核苷酸对。相较之下，线粒体 DNA 太小，只包含约 16500 个核苷酸对。但考虑到我们的线粒体 DNA 是古老的，因而测序的挑战极大。

无论是核 DNA 还是线粒体 DNA，最常见的自发损伤都是胞嘧啶核苷酸（C）失去氨基，然后变为一个核苷酸；这个核苷酸不是 DNA 自然产生的，它被称作尿嘧啶（简称为 U）。细胞中有酶系统。酶系统会

去除这些 U 并替换成正确的 C。丢弃的 U 最终成为细胞垃圾。通过分析随尿液排出的受损核苷酸，我们计算出每天每个细胞大约有 1 万个 C 变成 U，这些都要被移除并加以更换。这只是我们基因组遭受的几种化学攻击之一。例如，核苷酸会丢失，产生空的位点并导致 DNA 分子链迅速断裂。在断裂发生之前，有些酶会填补丢失的核苷酸。如果发生断裂，其他酶会将 DNA 分子重新结合在一起。事实上，如果这些修复系统不复存在，我们细胞中的基因组连保持 1 个小时的完整状态都做不到。

当然，这些修复系统的运作需要能量供给。我们死后会停止呼吸，体内的细胞耗尽氧气，也就无法制造能量。DNA 的修复一旦停止，各种损伤会迅速积累。除了活细胞中不断发生的自发化学损伤，一旦细胞开始分解，很多死亡后的损伤也会开始出现。活细胞的重要功能之一是保持酶和其他物质相互分离隔断。有些隔断中含可以切割 DNA 链的酶，这些酶对于某些类型的修复而言十分必要。其他隔断中含有可以分隔 DNA 与各种微生物的酶，这些微生物有的会进入细胞，有的会被细胞吞入。一旦生物体死亡并耗尽能量，隔断膜就会恶化分解，这些酶就会泄漏，并开始不受控制地降解 DNA。死亡后的几小时到几天内，我们体内的 DNA 链被切割成越来越小的碎片，而其他各种形式的损伤也逐步累积。同时，当我们的身体无法维持原有的隔离细菌的屏障时，生活在我们肠道和肺部的细菌开始失控生长。这些过程将一起最终摧毁储存在我们 DNA 中的遗传信息——这些信息曾调控我们身体的形成、持续运转以及各项功能。历经完这个过程，我们便失去了彰显生物独特性的最后一道痕迹。从某种意义上说，我们的肉体已彻底死亡。

不过，我们身体中的几万亿个细胞，每个都几乎包含整套 DNA。

因此，只要身体的某个角落有一些细胞内的 DNA 逃过被完全分解的过程，那么就会留存下遗传痕迹。例如，酶降解和改变 DNA 的过程需要水才能运作。如果我们身体的某些部分在 DNA 降解之前就变干燥，酶降解和改变 DNA 的过程就会停止，我们的 DNA 片段有可能会保存很长时间。这种情况是可能发生的。例如，躯体存放在干燥的地方而变成了木乃伊。这样的全身干燥有时是意外发生的，取决于生命终结时所处的环境；也可能是刻意为之。众所周知，古埃及人经常将死者做成木乃伊。在大约 5000 至 1500 年前，为了能给他们的灵魂提供死后的栖身之所，数十万人的尸体被做成了木乃伊。

即使没有变成木乃伊，身体的某些部位，如骨骼和牙齿，可能在尸体埋藏之后长期保存。这些硬组织含有细胞，这些细胞位于用显微镜才能看到的小孔中，负责骨折后新骨的生成。当这些骨细胞死亡，它们的 DNA 可能外渗，并与骨头的矿物成分结合在一起，从而阻止酶的进一步攻击。因此，幸运的话，有些 DNA 可以避开身体死亡后的降解和损伤侵袭而残存下去。

但是，即使有些 DNA 在死亡后的身体乱战中幸存下来，其他进程仍会继续降解我们的遗传信息，尽管速度较慢。例如，来自太空的背景辐射不断冲击地球，进而产生了修改和破坏 DNA 的活性分子。此外，一些过程需要水的参与才能进行（如 C 失去氨基，生成 U），即便 DNA 被保存在相对干燥的条件下，这些过程仍将持续。因为 DNA 有亲水性，因此即使在干燥的环境中，水分子还是会附于两股 DNA 链之间的沟槽中，让需水的自发性化学反应得以发生。C 失去氨基（去氨基）是其中最快的过程，它会破坏 DNA 的稳定，并最终打破 DNA 链。大部分这样或那样的过程，仍然未知。它们会不断瓦解在细胞死亡浩劫中幸

存下来的 DNA。虽然破坏速率取决于许多因素，诸如温度、酸度等。但很清楚的是，即使在最好的条件下，使人之为人的遗传程式的残存信息终将被摧毁。那块经过我和同事分析的尼安德特人骨头，即便已经历 4 万年之久，所有这些过程还未完成终极破坏任务。

马蒂亚斯得到了一个序列长度为 61 个核苷酸的线粒体 DNA。要做到这一点，他必须得到此 DNA 片段的多个拷贝。在这个过程中，他用到了聚合酶链反应（PCR）。为了证实我们的发现，他从重复初次所做的 PCR 实验着手。这个实验要用到两条很短的合成 DNA 片段，我们称之为引物（primer）。设计引物的目的是结合线粒体 DNA 的两个部位，并让 61 对核苷酸分开。这些引物与从骨骼中提取的少量 DNA 以及 DNA 聚合酶混合，这种酶能以引物为起点和终点，合成新的 DNA 链。加热这个混合物使两条 DNA 链解链，然后在混合物降温之时，A 与 T 配对、G 与 C 配对，引物便能与目标序列结合。酶会以引物与 DNA 链结合为起点，合成 2 股新链、复制骨头中原有的 2 股链，这样 2 股原始链便变成了 4 股。这样不断重复扩增，可制造出 8 股、16 股、32 股等，总共可重复三四十次。

美妙绝伦的 PCR 技术威力巨大，由特立独行的科学家凯利·穆利斯（Kary Mullis）于 1983 年发明。原则上一个 DNA 片段经过 40 个周期之后可获得约万亿份拷贝，这才使我们的研究成为可能。所以在我看来，穆利斯理应获得诺贝尔化学奖，而 1993 年他的确实至名归地得到了。然而，PCR 的高灵敏度也使我们的工作变得困难。从一个古老的骨头中获得提取物，其中可能含有极少数幸存的古 DNA 分子，或者根本就没有，甚或是包含一个或多个现代人的 DNA 分子，而这些 DNA 分子会污染实验：它们可能来自我们使用的化学品、实验室的塑料制品或空

气中的灰尘。在人类生活或工作的房间里，大多数尘埃颗粒中都含有人体的皮肤碎屑，而皮肤碎屑中都是满含 DNA 的细胞。另外，处理骨头的人，如博物馆的工作人员或挖掘人员，他们的 DNA 也可能污染样品。正是基于这些方面的考虑，我们选择研究尼安德特人线粒体 DNA 中差异最多区域的序列。由于许多人的序列在这个特定的区域有所不同，我们至少可以知晓有几个人人的 DNA 纳入了我们的实验之中，并觉察出其中的差错。这就是为什么我们看到一个前所未有的 DNA 序列变化会如此兴奋。如果序列看起来与当今人类相似，我们无法确定这到底意味着尼安德特人与当今人类的线粒体 DNA 确实是相同的，抑或是我们找到的只是隐伏于某处（如一粒尘埃）的当今人类的线粒体 DNA 片段。

我对污染这事太了解了。我从事古 DNA 的提取和分析方面的工作超过了 12 年。古 DNA 主要来源于那些已灭绝的哺乳动物，如洞熊、猛犸象以及大地懒等。得到一连串令人沮丧的结果（在所有用 PCR 分析的动物骨头中，几乎都检测到了人类线粒体 DNA）之后，我花了很多时间思考和设计方法，把污染降到最小。因此，马蒂亚斯在一个保持得尤为干净，且与实验室其余部分完全分离的小实验室里进行所有的提取和其他试验，直到 PCR 的首个温度循环。把古 DNA、引物以及其他必要的 PCR 组分都一齐放入试管中，并将试管密封起来，然后再将温度循环和随后的所有实验移至常规实验室进行。在洁净实验室里，每周都用漂白剂冲洗一次所有东西的表面；每天晚上都用紫外线照射实验室，以破坏尘埃中携带的任何 DNA。马蒂亚斯进入洁净实验室之前必须通过一个前厅，他和其他人在那里穿上防护服、防护面罩、发网和无菌手套。所有试剂和仪器都被直接送到洁净实验室，研究所其他地方的任何东西都不允许带入实验室。马蒂亚斯和他的同事每天在洁净实验室开始

一天的工作，而不是在我们实验室的其他地方（那里正在分析大量的 DNA）。一旦进入实验室的其他地方，这些人当天就不许再进入洁净实验室。说得婉转一点，我对控制 DNA 污染已近乎偏执，且觉得理应如此。

即便如此，在马蒂亚斯一开始的实验中，我们还是看到了一些受现代人类污染的证据。在使用 PCR 扩增骨头中的线粒体 DNA 片段之后，他在细菌中克隆出了一批 DNA 拷贝——它们理应完全相同。他这样做是为了观察克隆出的分子中是否含有多种线粒体 DNA 序列。每个细菌中一段长达 61 个核苷酸分子的序列都会与一种名为质粒的载体分子结合，然后克隆出数百万个细菌。每个克隆均携带首个细菌包含的 61 个核苷酸分子的拷贝。所以通过测序大量克隆，我们能够概览分子群体中存在的 DNA 序列差异。在马蒂亚斯最初的实验中，我们看到了 17 个彼此相似或相同的克隆分子，它们与已知的 2000 多个现代人类线粒体 DNA 有所不同（我们加入现代人类的线粒体 DNA 进行比较）。但我们也看到其中一个序列与某个当今人类的序列相同，这清楚地表明污染的存在。污染也许来自博物馆馆员或骨头发现至今 140 多年来曾处理过它的其他人。

所以，为了重现原始结果，马蒂亚斯首先便要重复 PCR 和克隆。这一次，他发现了 10 个带有独特序列的克隆，这让我们兴奋不已。还有 2 个克隆应该来自现代人类。然后他用骨头再提取了一次，也做了 PCR 和克隆，得到了 10 个有趣的克隆以及 4 个看似是现代人类的线粒体 DNA。现在我们很满意：我们的原始结果已经通过了第一项测试。我们可以重复结果，每次重复都能看到同样独特的 DNA 序列。

接下来，马蒂亚斯开始“沿着”线粒体 DNA 一鼓作气，用设计好的



其他引物扩增与第一个片段有部分重叠的片段，而这个片段会进一步延伸到线粒体 DNA 的其他区域（见图 1.2）。我们再一次从这些片段的部分序列中观察到从未在当代人类中出现过的核苷酸改变。在接下去的几个月里，马蒂亚斯扩增了 13 个大小不同的 DNA 片段，每个片段至少重复两次。要想解释这些序列谈何容易，任何一个 DNA 分子会因为各种各样的原因而携带突变：曾经的化学改变，测序错误，或者仅仅只是某人的某个细胞中的线粒体 DNA 分子出现了罕见的自然突变。因此，我们使用了我先前研究古动物 DNA 时所采用的策略（见图 1.2）。我们能在每次实验的每个位置上找到确切的共有核苷酸——就我们检测的大部分分子而言，该位置上总携带有特定的核苷酸（A、T、G 或 C）。我们也要求在两个独立实验中，每一个位置都是相同的。这是因为在极端的情况下，PCR 可能只从一条单一的 DNA 链开始复制。在这种情况下，由于首次 PCR 循环中的一些错误，或特定 DNA 链的一些化学改变，所有的克隆会在同一位置带有相同的核苷酸。如果在一个位置出现两次 PCR 差异，我们就再重复做第三次 PCR，观察哪种核苷酸会再次出现。马蒂亚斯最终用 123 个克隆的 DNA 分子拼凑出线粒体 DNA 变异最大的由 379 个核苷酸组成的序列。根据我们之前已经确定的标准，这便是这个尼安德特人生前携带的 DNA 序列。一旦有了这个较长的序列，我们就可以开始激动人心的工作：将它与现代人类存在的变异进行比较。



在 28 个差异。接着我们将尼安德特人的线粒体 DNA 与 478 个非洲人以及 494 个亚洲人的线粒体 DNA 进行比较，他们的线粒体 DNA 平均差异也为 28 个。这意味着，以平均差异而言，欧洲人的线粒体并不比现代的非洲人和亚洲人的更接近尼安德特人。但也有人认为，尼安德特人遗传了一些线粒体 DNA 给某些欧洲人，因此这些欧洲人中的线粒体 DNA 可能更接近尼安德特人的线粒体 DNA。我们进行了检查并发现，样本中最像尼安德特人的欧洲人线粒体 DNA，存在 23 个差异；最接近尼安德特人的非洲人和亚洲人分别存在 22 个和 23 个差异。总之，我们发现尼安德特人的线粒体 DNA 不仅非常不同于全世界现代人类的线粒体 DNA，且没有任何迹象表明，尼安德特人的线粒体 DNA 和现今某个欧洲族群的线粒体 DNA 有着任何特殊的关联。

然而，仅依据计算出的差异数目还不足以重建一段 DNA 的演化历史。DNA 序列之间的差异代表了过去发生的突变。不过某些突变会更频繁地发生，并且 DNA 序列中的某些位置也更易发生突变。在 DNA 序列的演化史中，这些位置可能发生过不止一次突变，尤其针对那些更为频繁发生的突变。因此，为了评估这个特殊线粒体 DNA 片段的历史，我们需要用模型来模拟线粒体 DNA 如何变异和演化，并谨记某些位置可能发生过不止一次突变，因此会掩盖先前的突变。这番重建的结果可以用一张树状图来呈现。分支顶端的 DNA 序列是共同祖先的 DNA 序列，树上侧分支的连接点为古 DNA 序列（见图 1.3）。当重建完这样一张树状图时，我们发现，现今所有人类的线粒体均可溯源到一个共同的线粒体祖先。

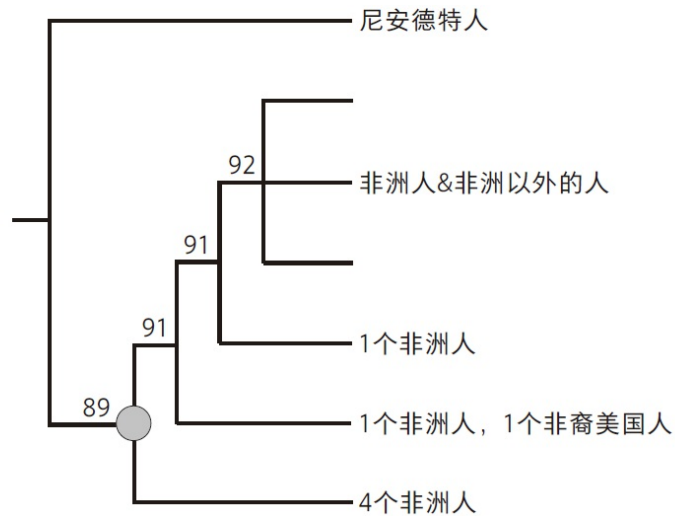


图 1.3 线粒体 DNA 的树状图。图中显示了现代人线粒体 DNA 是如何溯源到共同祖先的（所谓的线粒体夏娃，图中用圆圈表示）。较之于尼安德特人的共同线粒体 DNA 祖先，她存在的时间更为新近。我们用核苷酸差异来推断各分支的顺序，相关统计数字也支持所显示的分支顺序。改自：Matthias Krings et al., “Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans,” Cell 90, 19 - 30 (1997)。

早在 20 世纪 80 年代，这一发现就因艾伦·威尔逊（Allan Wilson）的研究而为人所知。<sup>1</sup> 对于线粒体 DNA 而言，这一追溯结果早在预料之中。因为我们每个人都只有一种线粒体 DNA，且无法与群体中的其他人交换线粒体 DNA 分子。线粒体 DNA 只能通过母亲传递，如果一位女性没有女儿，她的线粒体 DNA 血脉就会断绝，因此每一代中都会有一些线粒体 DNA 血脉消亡。这也意味着，曾经一定有这么一个女人（所谓的线粒体夏娃），她携带线粒体 DNA 血脉，是当今所有人类线粒体 DNA 的共同祖先——但这纯属偶然，因为其他所有血脉自那时起都因为各种原因断绝了。

但是，根据我们的模型，尼安德特人的线粒体 DNA 没有回溯到这位线粒体夏娃，而是回溯到更早以前的现代人类的共同祖先。这一发现令人欣喜过望。毫无疑问，这表明我们的确已经找到尼安德特人的 DNA 片段；同时还指出，至少在线粒体 DNA 层面，尼安德特人和我们大相径庭。

我和同事一起用该模型估计尼安德特人线粒体 DNA 与现代人类线粒体在多久之前开始拥有共同祖先。这两种线粒体 DNA 的差异数目表明了它们之间的代际时间长短。相隔很远的物种的突变速率（如小鼠和猴子）会有所不同，但非常相近的物种之间（如人类、尼安德特人和类人猿）的突变速率很稳定。根据看到的差异，科学家足以估计出两份 DNA 序列最晚拥有共同祖先的时间。通过线粒体 DNA 中不同类型突变的速率模型，我们估计目前所有人类的线粒体 DNA 祖先（线粒体夏娃），生活在 20 万至 10 万年前，这恰好与艾伦·威尔逊及其团队的发现相吻合。然而，尼安德特人线粒体 DNA 和现代人类线粒体 DNA 的共同祖先则生活在大约 50 万年前，也就是说，比现今人类线粒体 DNA 的祖先（线粒体夏娃）还要古老 3~4 倍。

这个发现很棒。我现在完全相信，我们已经得到了尼安德特人的 DNA，它与现代人类的 DNA 非常不同。然而，在公布这项发现之前，我们需要克服最后一道障碍：我们需要找到一个独立的实验室，重复我们所做的事情。这个实验室不需要确定所有 379 个核苷酸的线粒体 DNA 序列，只需要得到一个突变区域，这个区域携带有使尼安德特人与当今人类区别开来的一个或多个突变。这样才能证明，我们确定的 DNA 序列真的存在于骨骼之中，而不是漂浮在我们实验室里的一些奇怪和未知的序列。但是，我们能找谁帮忙呢？这是个微妙的问题。

毫无疑问，许多实验室都想参与这样一个颇具前景且吸引人眼球的项目。不过我们有风险：如果我们挑选的实验室不像我们那样努力减少污染和解决其他所有有关古 DNA 的问题，实验人员可能无法成功提取并扩增到相关序列。如果发生了这样的事，我们的结果会被认为是不可重复的，因而无法发表。我知道没有人能像我们这样，花大量的时间和精力在这类工作上，不过我们最终还是选择了美国宾夕法尼亚州立大学群体遗传学家马克·斯托金（Mark Stoneking）的实验室。马克曾在伯克利的艾伦·威尔逊实验室攻读研究生并做过博士后。我在 20 世纪 80 年代后期做博士后时就结识了他。他是发现线粒体夏娃的幕后功臣之一，也是现代人类起源的“走出非洲”学说的构建者之一。“走出非洲”学说认为现代人类于 20 万至 10 万年前起源于非洲，然后分散到世界各地，没有杂交便取代了所有早期人类，如欧洲的尼安德特人。我敬重他的判断和正直，也知道他是一个随和的人。此外，他的一个研究生安妮·斯通（Anne Stone），曾于 1992~1993 年间在我们实验室工作。安妮是一位认真且雄心勃勃的科学家，曾与我们一起从美国原住民的遗骸中获取线粒体 DNA，所以熟知我们的技术。我觉得如果有人能重复我们的结果，非她莫属。

我联系了马克。正如预期的那样，他和安妮都很想试试，所以我们把拉尔夫给我们的最后一块骨头分给了他们。我们告诉安妮和马克，他们应该尝试扩增哪部分的线粒体 DNA，这样他们将最有机会命中携带我们获得的尼安德特人序列特有突变的位点。但我们没有给他们寄送引物或其他试剂，只给了他们一块来自波恩的一直保存在一个密封管中的骨头。这种预防措施降低了污染从我们实验室传给他们的概率。我们也没有告诉他们尼安德特人线粒体 DNA 的特征位点在哪儿，并不是因为

我不信任他们，而是因为我希望尽我们所能避免一切甚至是无意识的偏见。简言之，安妮必须合成引物，独立完成所有工作，且不知我们预期的结果是什么。我们用联邦快递给她寄送骨头之后，能做的就只有翘首以盼了。

通常来说，这些实验所花费的时间会比预期的长：因为公司没有在承诺的时间内提供引物；用来测试污染的试剂竟然有人类的 DNA；重要样品等待测序时，操作测序仪的技术员生病了。我们望眼欲穿，静候安妮从宾夕法尼亚打来的电话。一天晚上，她终于打来了。从她的声音语调中，我立即知晓她并不开心。她从要研究的区域克隆了 15 个扩增得到的 DNA 分子，它们都像现代人类的 DNA，事实上，很像我自己或安妮的线粒体 DNA。简直当头一棒。这意味着什么？我们扩增了一些怪异的线粒体？我不敢相信是这样。如果这些线粒体来自一些未知的动物，它不会如此像人类的线粒体 DNA。而且它与已研究的人类线粒体 DNA 之间的差异是现代人类之间差异的 4 倍，所以它也不可能来自异常人类。还有一种可能，即我们得到的序列是古 DNA 序列经化学改变并在同一位点持续受到攻击而形成的。然而，最后一种可能中的线粒体 DNA 序列看起来会是由未知化学过程改变的人类序列，而不是像一个从过去人类族谱中分支出来的序列。即便如此，为什么安妮无法找到和我们同样的序列呢？唯一合理的解释似乎是，安妮的实验中原有的污染比我们多得多——多到远超那些稀少的尼安德特人分子。我们能做什么呢？我们不可能再找拉尔夫，让他再给我们一块珍贵的化石，并寄希望于下一次实验会比第一次更成功。

或许，即使安妮的实验所受的污染更多，她也可以测序她那块骨头中的数千个线粒体 DNA 分子，从而发现一些与我们类似的罕见突变。



但与此同时，我们开展实验，从而估计在用于 PCR 的尼安德特人骨提取物中，可以获得的尼安德特人线粒体 DNA 分子数目。结果证明，大约只能得到 50 个。相比之下，如粉尘颗粒这样的污染源，可能包含着数万个甚至几十万个线粒体 DNA 分子。所以这番大海捞针的工作很可能失败。

我仔细地研究了这个问题，不只是与马蒂亚斯讨论，还在每周的实验室会议上与从事古 DNA 研究的团队进行讨论。在我的职业生涯中，我发现与实验室的科学家们进行这种广泛的讨论非常有用。事实上，我觉得他们是我们获得成功的关键所在。在这样的讨论中，只局限于自己手头研究的人往往难以开创新的研究思路。此外，跟项目没有任何利害关系的科学家才能真正地检查结果，因为他们没有一厢情愿的想法；而参与其中的人喜欢自己的研究，且他们未来的科学生涯全依赖于此，因此很可能无法客观判断。通常，我在这些讨论中扮演的是折中的角色，我会从中选出看起来有前途的点子。

我们的会议又一次卓有成效。我们想出了一个计划，即要求安妮准备与现代 DNA 不完全匹配的引物，但该序列的最后一个核苷酸需改得与我们所推定的尼安德特人序列相匹配。这些引物不会（或很弱地）引发现代人类线粒体 DNA 的扩增，而是更容易扩增与尼安德特人类似的线粒体 DNA。我们非常仔细地讨论了这个计划，尤其针对以下关键问题：如果她利用我们得到的序列信息制备引物，那么这是否可以被认定为独立重复了我们的结果。显然，倘若在毫不知情的情况下，安妮仍能得到与我们相同的序列，那再好不过。不过，我们可以告诉她合成尼安德特人的特有引物，此引物能够夹住另两个带有独特核苷酸的位点。我们不会告诉她这些位点的位置和个数，如果她找到了与我们发现相一致

的独特核苷酸变异，那么我们便可以确信，这些分子确实来源于骨头本身。经过进一步讨论，我们一致认为这是一种真正合理可靠的方法。

我们告诉了安妮必要的信息，然后她订购了新的引物，我们则等待结果。这时已是 12 月中旬，安妮曾告诉我们，她打算在圣诞节期间飞到北卡罗来纳去看望她的父母。我显然不能让她取消行程，尽管我希望如此。近乎两周之后，电话终于响了。安妮已经从她的新 PCR 产物中测序到了 5 个分子，它们均含有我们在尼安德特人序列中看到的 2 个变异，而此变异很少或几乎没有出现在现代人类中。这让我们颇感宽慰。我觉得我们都应该在圣诞节休假。我们给在波恩的拉尔夫打了个电话，并转达了这个好消息。就像在慕尼黑的那些年，我依旧和许多野生动物学家到奥地利边界的阿尔卑斯山，在偏远的山谷中滑雪，庆祝新年。这一次，当我在壮观的峡谷滑雪时，我不禁构思起首篇描述尼安德特人 DNA 序列的论文。对我来说，我们将要描述的事情比现在周围陡峭的雪景更为壮观。

圣诞节后，马蒂亚斯再次和我在实验室里会面，我们坐下来撰写论文。有一个大问题，那就是应该把这篇论文投给哪份杂志？英国的《自然》，以及它的美国对手《科学》，均在科学界和大众媒体中享有极高的声望和知名度，显然两者都是不错的选择，但是它们都对论文长度严加限制。我想解释我们所做的一切细节，不仅是为了让世界相信我们的结果千真万确，而且还想推广我们提取和分析古 DNA 的艰苦卓绝的方法。

我与托马斯·林达尔（Tomas Lindahl）讨论了这一切。他是一名出生在瑞典的科学家，在伦敦帝国癌症研究基金会的实验室工作。托马斯是 DNA 损伤方面的知名专家，言语轻柔，可一旦确信自己是对的，就

会毫不回避争议。1985 年，我在他的实验室里花了六周时间研究古 DNA 的化学损伤，自此他就成了我的良师益友。托马斯建议我们把论文送到《细胞》，这是一份备受尊重且颇有影响力的期刊，主要刊登分子和细胞生物学方面的论文。如果把论文发表在这份期刊上，我们传递给社会的信号便是，古 DNA 测序是扎实的分子生物学，不是为了生产哗众取宠的结果。更重要的是，《细胞》接受长文章。托马斯给《细胞》的著名编辑本杰明·卢因（Benjamin Lewin）打了电话，咨询他的意见。因为我们的手稿长度有些超出《细胞》的惯常篇幅。卢因让我们提交文章，并说他会将其发送给专家，进行常规的同行评审。这是个很好的消息。我们现在有了充分的篇幅来描述我们的实验，并陈述所有令我们坚信得到了真正的尼安德特人 DNA 的论据。

今天，我仍然认为这篇是我最好的论文之一。文中除了描述我们重建线粒体 DNA 序列的艰辛过程，以及为什么我们认为这真的是尼安德特人 DNA。这篇论文还摆出证据证明我们得到的尼安德特人线粒体 DNA 序列突变超出如今看到的突变范围，并暗示尼安德特人没有对现代人的线粒体 DNA 有所贡献。这些结论与艾伦·威尔逊、马克·斯托金以及其他人所提出的“走出非洲”人类演化模型兼容。正如我和同事们在论文中所述的：“尼安德特人的线粒体 DNA 序列支持以下观点：现代人类在非洲作为一个独特的物种出现，几无杂交便取代了尼安德特人。”

我们也试图描述所有能想到的注意事项。我们特别指出，就一个物种的遗传史而言，线粒体 DNA 仅提供了一小部分内容。由于它只由母亲传递给后代，所以只反映女性那一支的历史。因此，如果尼安德特人与现代人类杂交，只有当女性在两群之间往来过，我们才会发现线粒体 DNA。但实际在最近的人类历史中，当不同社会地位的人类群体相遇并

交往时，他们总会发生性行为，并产生后代。但是，关于男性和女性在该过程中所扮演的角色，人们通常存在偏见。换句话说，社会的主导群体往往是男性，而这样结合的后代往往留在母亲所在的群体中。当然，我们不知道在大约 3.5 万年前，现代人类来到欧洲并碰到尼安德特人时，是否也是按照这个模式交往。我们甚至不知道，在何种意义上而言，当时现代人类的社会主导地位能与目前在人类群体中所看到的群体组成进行比较。但很显然，仅研究女性方面的遗传，只能得到半部历史故事。

此外，线粒体 DNA 的继承方式也为研究带来了严重的限制。如之前所指出的，个体的线粒体 DNA 并不与另一个体的线粒体 DNA 交换片段。此外，如果一个女人只有儿子，那么她的线粒体 DNA 便会断绝。线粒体 DNA 的流传受到偶然因素的剧烈影响，即使一些线粒体 DNA 已于 3.5 万至 3 万年前的某个时候从尼安德特人传递给了欧洲早期的现代人类，它们也很可能已经消失。但是细胞核中的染色体就不存在这方面的限制：它们成对地存在于每个个体之中，其中一条染色体来自母亲，另一条来自父亲。当精子或卵子细胞形成，染色体会以舞蹈般错综复杂的方式断裂并重组，使得染色体中的某些片段进行交换。因此，如果研究某个人核基因组的几个部分，我们得到一群人的不同版本的遗传史。例如，尼安德特人所贡献的变异在某些部分中丢失了，但并非所有部分均如此。因此，通过寻找核基因组中的这些部分，我们可得到一幅不受偶然因素影响的人类历史图景。因此，我们在文中总结道，我们的结果“不排除尼安德特人给现代人类贡献了其他基因的可能”。但就手头的证据而言，我们当然倾向于支持“走出非洲”假说。

我们的论文经过同行评审和微小修改后，便被《细胞》接受并刊载

。正如常见于所有顶级杂志的安排那样，《细胞》的编辑坚持，论文将于 7 月 11 日那期出版。<sup>2</sup> 他们准备了新闻稿，在此之前，我们不得对外谈论研究结果。论文发表当天，我飞到伦敦参加他们举办的新闻发布会。这是我第一次出席新闻发布会，也是初次成为媒体的焦点。令我惊讶的是，我乐于解释我们工作的要点，并尽最大努力阐述我们的结论和涉及其中的注意事项。这并不容易，因为我们的数据直接攸关一场在人类学领域持续争斗了十多年的论战。

这场战役源起于“走出非洲”假说。艾伦·威尔逊和他的同事们主要基于现代人类线粒体 DNA 的变异模式而提出此理论。起初，此学说遭到了古生物界的嘲笑和敌视。几乎所有的古生物学家当时都支持所谓的多地区模型，认为现代人类源自直立人，在各大陆或多或少地独立演化。他们认为如今的人类群体很早就开始以各自的分支分开演化：比如认为当前欧洲人的祖先是尼安德特人，以及更早期的欧洲古人类；认为目前亚洲人的祖先是亚洲的其他古人类，可追溯到北京人。然而，越来越多重要的古生物学家认为，“走出非洲”假说与化石记录和考古证据更吻合，这其中的有力捍卫者是来自伦敦自然历史博物馆的克里斯·斯特林格（Chris Stringer）。《细胞》邀请了克里斯参加新闻发布会，他宣布，我们得到的尼安德特人 DNA 对古生物学而言，就好比登月之于太空探索。我当然很高兴，但并不感到意外。更令我高兴的是，支持“另一方”的多地区学家也赞扬了我们的工作——特别是其中最喜欢表达强烈意见的密歇根大学的米尔福德·沃尔波夫（Milford Wolpoff），他在《科学》的一篇评论中表示：“如果有人能做到这一点，那一定是斯万特。”

总之，我被文章所引发的广泛关注所震惊。它出现在许多主要报纸

的头版，全世界的广播和电视新闻节目也大幅报道。文章发表一周后，我大部分时间都在和记者通电话。自 1984 年开始从事古 DNA 工作，我已逐渐意识到，从理论上来说，我们重新得到尼安德特人的 DNA 是绝对有可能的。自马蒂亚斯打电话叫醒我，说他从一台测序仪中得到了一个不像人类的 DNA 序列起，时间已过去九个月了。因此，我已经适应了这个想法。但是世界上的其他人不一样，他们被我们的成就震撼。然而，当媒体平息下来后，我觉得我们需要反思。我得回顾一下引领此番发现的那些岁月，并思考下一步该何去何从。

## 第二章

# 木乃伊与分子

我一开始并没有研究尼安德特人，而是研究古埃及木乃伊。在我 13 岁的时候，妈妈带我去埃及，自此我就迷上了那里的古老历史。但是当我在乌普萨拉大学开始认真进行这项研究时，我越来越清晰地意识到，我所迷恋的法老、金字塔、木乃伊只是青少年时期的浪漫梦想而已。我做了功课、记住了象形文字和历史事实，甚至曾连续两个夏天在斯德哥尔摩的地中海博物馆编撰陶片和其他文物的目录。我或许会成为瑞典的一位埃及古文物学者，并在同一家博物馆工作。但是我发现，同一个人第二个夏天所做的事情与第一个夏天几乎一样。此外，他们在同一时间去同一家餐馆吃同样的饭菜，讨论同样的古埃及之谜和学术八卦。事实上，我开始意识到，对我而言，埃及古文物学这个领域发展太慢。这不是我想要的那种职业生活。我想经历更多的兴奋，想要与我所看到的周围世界有更多的关联。

这种觉醒使我陷入了各式各样的危机。我父亲曾是一名医生，后来成了生物化学家。受其启发，我决定学医，尔后再从事基础研究。所以我进了乌普萨拉大学的医学院，几年后惊讶地发现自己非常喜欢问诊病人。医生似乎是为数不多的不仅可以遇到各式各样的人，还可对其生活发挥积极作用的职业。而与人们交流、建立关系的能力是我没想到自己

会具备的才能。经过四年的医学研究，我又面临一个小小的危机：应该成为一名医生，还是转行到原本打算从事的基础研究呢？我选择了后者，并认为拿到博士学位后还可以（最有可能）回到医院。我加入了彼尔·帕特森（Per Pettersson）的实验室，他是当时乌普萨拉最炙手可热的科学家之一。不久之前，他的研究小组首次克隆了一类重要的移植抗原的基因序列。这些蛋白分子位于免疫细胞表面，并介导对病毒和细菌蛋白的识别。帕特森不仅提出了与临床实践相关的令人兴奋的生物学见解，而且他的实验室还是乌普萨拉少数几个已掌握通过引入细菌操纵 DNA 克隆这一新方法的实验室之一。

帕特森邀请我加入研究腺病毒编码蛋白的团队。腺病毒是一种会引起腹泻、类似感冒等其他扰人症状的病毒。人们认为这种病毒蛋白与细胞内的移植抗原相结合，因此一旦被运送到细胞表面，它就会被免疫系统细胞识别，然后激活免疫系统，杀死体内其他受感染的细胞。在接下来的三年里，我和其他人一起研究这种蛋白质，并开始意识到我们对这种蛋白质的看法是完全错误的。我们发现，病毒蛋白并非是免疫系统攻击的倒霉目标，相反，病毒蛋白能够寻找到细胞内部的移植抗原、与它们结合，并阻止它们被运输到细胞表面。由于受感染的细胞表面没有移植抗原，所以免疫系统无法识别它是否受到感染。可以这么说，这种蛋白质掩护了腺病毒。事实上，它使得细胞内的腺病毒可以存活相当长一段时间，甚至可能活得与感染者一样久。这种病毒可以以此方式屏蔽宿主的免疫系统，这着实是一项意外的发现。最后，我们以多篇备受瞩目的论文把工作成果发表在顶级期刊上。实际上，后来诸多研究发现，其他病毒也使用类似的机制逃避免疫系统的攻击。

这是我第一次体验到从事尖端科学研究的滋味，非常着迷。这也是



我第一次（但不是最后一次）看到，科学的进步往往是一个痛苦的过程：认识到自己和同龄人的想法是错误的，而说服你最亲密的伙伴以及全世界的大部分人好好考虑新的想法甚至需要更长的时间。

但不知何故，虽处在对生物学的兴奋之中，我仍无法完全摆脱对古埃及的迷恋。只要有时间，我就去埃及学研究所听课。我一直选修科普特语课，这是一种古埃及法老所说的语言。我同罗斯季斯拉夫·霍尔特尔（Rostislav Holthoer）成为朋友。他是一名快乐的芬兰埃及古物学者，在社会、政治和文化方面拥有强大的人脉。20 世纪 70 年代末和 80 年代初，我经常在罗斯季斯拉夫的乌普萨拉家中享用晚餐，度过漫漫长夜。我经常抱怨，虽然我热爱埃及古文物学，但很难看到未来。我也喜欢分子生物学，它可以不断提升人类的福祉。我得在两条同样诱人的职业道路之间做出抉择——这太痛苦难解。当然这看起来并不值得同情，因为这个年轻人虽然不知道如何做决定，但面对的两个选择都堪称绝佳。

但罗斯季斯拉夫对我很有耐心，他一直在倾听。我解释科学家们现在如何能从任何生物中提取 DNA（可以是真菌、病毒、植物、动物或人），然后将其插入质粒（一种来自细菌病毒的 DNA 载体分子），并将质粒引入细菌，与细菌宿主一起复制出成百上千份外来 DNA。我还解释了如何确定外源基因的四个核苷酸序列，如何发现两个个体或两个物种 DNA 序列之间的差异。两个序列越相似（即两者之间的差异越少），两者之间的关系就越密切。事实上，透过共有突变的数量，我们不仅可以推断，在数千年和数百万年间，特定的序列如何从共同祖先的 DNA 序列演变而来，还可推断出这些祖先 DNA 序列存在的大致年月。例如，在 1981 年的一项研究中，英国分子生物学家亚历克·杰弗里斯（

Alec Jeffreys) 分别分析了一个人类和猿类血液中的血红蛋白基因的 DNA 序列, 并推断出该基因何时开始在人类和猿类中独立演化。我解释说, 此方法可能很快就会应用于许多基因上, 任何物种的许多个体都有这些基因。这样, 科学家就能确定过去不同物种之间的亲缘关系, 以及它们何时开始各自的演化, 这种方法比形态学或化石研究更可靠。

当我向罗斯季斯拉夫解释这一切时, 一个问题逐渐浮现在我的脑海中: 此方法只能用于测序当今人类及动物的血液或组织样本中的 DNA 吗? 这种方法能否用于测序那些埃及木乃伊的 DNA 呢? DNA 分子能否在木乃伊中留存下来呢? 它们也能插入质粒并在细菌中复制吗? 我们是否有可能通过研究古 DNA 序列, 从而阐明古埃及人彼此之间以及与现今人类之间是否关联呢? 如果可以做到, 那么我们便可以回答埃及学研究中常规方法所无法回答的问题。例如, 今天的埃及人与生活在大约 5000 年至 2000 年前法老统治时期的埃及人有何关联? 是否由于政治和文化的重大变化造成了埃及的大量人口被更替, 例如公元前 4 世纪亚历山大大帝的征战和 7 世纪阿拉伯人的入侵? 或者这些军事和政治事件只是让当地居民采用了新的语言、新的宗教以及新的生活方式? 总体而言, 如今居住在埃及的那些人和曾经建造金字塔的人是否一样? 或是他们的祖先与侵略者混杂在一起, 所以现在的埃及人和古代埃及人完全不同? 诸如此类的问题令人激动不已。当然其他人应该也想到了。

我到大学图书馆查阅了相关的期刊和书籍, 但没有发现任何关于从古代材料中获取 DNA 的报告。似乎从没有人试图获取古代的 DNA; 或者如果有, 他们没有成功, 因为如果成功了, 他们肯定会公布他们的发现。我与帕特森实验室中比较有经验的研究生和博士后讨论此事。他们说, 鉴于 DNA 的敏感性, 为何你认为它能保存几千年呢? 我们的谈话

令人沮丧，但我没有放弃希望。我在查阅文献时找到了几篇文章，那些作者声称他们从博物馆上百年的动物皮肤中检测到了蛋白——蛋白仍能被抗体检测到。我还发现，有研究声称已在显微镜下发现了古埃及木乃伊的细胞轮廓。所以的确有些东西保存了下来。我决定开展实验。

第一个问题是 DNA 能否在死后的组织中长期存活。我推测，如果组织变得干燥，如古埃及尸体防腐人员制作的木乃伊那样，那么 DNA 或许可以长期保存良好，因为降解 DNA 的酶需要水来激活。这是我需要测试的第一件事情。1981 年夏天，实验室里没有太多人，我去超市买了一块小牛肝。我把商店的收据黏在一个崭新的实验笔记本的首页，我要用它记录这些实验。我给这本笔记本贴上自己的名字标签，不为别的，只是因为我想尽可能地让我的实验处于保密状态。如果帕特森认为这些实验并不必要，还发现我为此分心，他或许会禁止我做这些实验。毕竟免疫系统的分子机制研究竞争激烈，我该好好全身心投入其中。无论如何，我都希望一切保密，以免失败后遭到同事们的奚落。

为了模仿古埃及木乃伊，我决定将牛肝封存在实验室的烤箱中并加热到  $50^{\circ}\text{C}$ ，让其木乃伊化。这样做的第一个后果便是我的秘密项目将公之于众。第二天，怪味招致了许多闲言碎语，我不得不在大家发现并处理掉牛肝之前公开我的项目。所幸随着脱水过程的进行，气味不再浓郁，于是也就没有腐烂的气味或埋怨的话传到教授那里。

几天之后，肝脏就变得坚硬、干燥，并变成黑褐色，就像埃及木乃伊一样。我开始从中提取 DNA，大获成功。我获得的 DNA 是只有几百个核苷酸的短片段，不像从新鲜组织中提取的 DNA 那样有数千个核苷酸，不过依旧足够用于实验。我的想法得到了证实。认为 DNA 可以在一个死组织中存活至少几天或几周，这并不荒谬。但是，几千年呢？很

明显，下一步便是在埃及木乃伊中尝试同样的方法。此时我跟罗斯季斯拉夫的友谊派上了用场。

罗斯季斯拉夫早知道我在埃及学和分子生物学上的苦恼，也乐于支持我尝试把埃及学带进分子时代。他是一家小型大学博物馆的馆长，博物馆中收藏了一些木乃伊。他同意了我取样木乃伊的请求，当然，他不会让我切开木乃伊并取走它们的肝脏。但如果木乃伊已经被撕开，并且其肢体已经断裂，罗斯季斯拉夫允许我从木乃伊断裂处取一小块皮肤或肌肉组织，进行 DNA 提取。一共有三个这样的木乃伊可供使用。当我把手术刀放到一个曾存活于 3000 年前的人的皮肤和肌肉上时，我发现它的组织质地与我烤箱中的小牛肝不一样。小牛肝质地坚硬，易于切割。但木乃伊很脆，切割的时候其组织易碎成棕色粉末。我用提取肝脏的相同流程来提取木乃伊。木乃伊提取物不同于肝脏提取物，前者与木乃伊一样是棕色的，后者则清澈如水。我通过外加电场，使木乃伊提取物在凝胶中迁移以获取 DNA，并用染料染色。如果染料与 DNA 结合了，那么便会在紫外灯下发出粉红色荧光。不过结果是除了棕色的东西，我什么也没看到。事实上，紫外灯光下的确有荧光，但是呈现蓝色而非粉红色，所以不是我们所预期的 DNA。我在其他两个木乃伊样品上重复这个过程。同样，没有 DNA。所有我期待含有 DNA 的提取物，最后都发现只是不明的棕色物质。我的实验室同事似乎是对的：即使在细胞内，脆弱的 DNA 分子也需要被不断地修复才能保持不被分解。它们怎么可能残存数千年？

我把秘密的实验笔记本放在书桌抽屉的底部，重新回去研究通过小蛋白聪明地欺骗免疫系统的病毒，但我无法将木乃伊从脑海中移去。其他人怎么可能在木乃伊中看到残存的细胞呢？也许那些棕色的东西实际

上就是 DNA，只是经历了某种化学修改，以至于它们看起来是棕色，并在紫外灯下发出着蓝色荧光。也许期待每个木乃伊中均残存 DNA 过于天真。也许需要分析许多木乃伊才能找到一个足够好的样本。找到答案的唯一办法是说服博物馆馆长们牺牲许多块木乃伊，也许会徒劳无功，但还是要怀着渺茫的希望，期待能从其中一块中找寻到古 DNA。我也不知如何才能得到他们的支持。我似乎需要一个快速、低损的方法来分析很多木乃伊。我的医学教育背景给了我一条线索。例如，用活检针从可疑的肿瘤中取出很小的组织块，将其固定和染色，然后在显微镜下观察。其中可识别的细节一般很明显，受过训练的病理学家既可从区分肠道黏膜、前列腺或乳腺中的正常细胞，又可以发现开始改变的细胞，从而检测出早期肿瘤。此外，研究人员可以在显微镜玻片中使用特定的 DNA 染料，检验是否存在 DNA。我需要做的就是从大量木乃伊中收集少量样本，然后进行 DNA 染色和显微镜观察。显然，想要获得大量木乃伊，必须从最大的博物馆着手。但一个来自瑞典的过于亢奋的学生，为了异想天开的项目而想要获得哪怕一丁点组织，这无疑会引起馆长的怀疑。

罗斯季斯拉夫还是很同情我。他告诉我，有一个收藏了大量木乃伊的大博物馆，可能愿意合作。那就是柏林国家博物馆群（Staatliche Museen zu Berlin）。这个综合性博物馆群位于当时德意志民主共和国的首都柏林（东柏林）。罗斯季斯拉夫曾在那里花了好几周时间研究古埃及陶器收藏。他作为一名瑞典教授获得了在博物馆工作的许可。不过，他能和该馆群的几个馆员成为亲密朋友，主要有赖于他深入发展跨国界友谊的能力。1983 年夏天，我坐上去往瑞典南部渡口的火车，第二天早上抵达民主德国。

我在柏林待了两个星期。每天早上，我都要通过数道检查关卡才能进入国家博物馆群之一的博德博物馆（Bode Museum）的储存间。博德博物馆位于近柏林中心施普雷河中的一个岛上。二战过去已将近 40 年了，但博物馆仍清晰地保留了战争的痕迹。我看到窗户周围的墙面上有弹孔，那是苏联军队攻陷柏林之时用机枪扫射所留下的。第一天，他们带我去参观战前的古埃及文物展，并给了我一项建筑工人用的安全帽。我很快就明白这是为了什么。展览馆的屋顶有炮击和炸弹所留下的巨大孔洞。鸟儿飞进飞出，有的甚至在法老的石棺里筑巢。一切脆弱的文物材料，如今已被明智地存储在别处。

在接下来的几天里，主管埃及文物的馆员带我参观了所有木乃伊。午餐前几小时，我在他那满是灰尘的破旧办公室，从已裂开且破损的木乃伊上切下了几小块组织。午餐颇费一番工夫，因为需要通过所有安全检查才能到达河对岸的一家餐馆。那里的食物很油腻，需要就着大量啤酒和杜松子酒才能下咽。回到展馆，我们继续喝了一下午杜松子酒。虽然我们花了数小时讨论关于未来的种种假设，我还是设法采集了 30 多份木乃伊样品，并带回瑞典。

在乌普萨拉，为了制作供显微镜观察的样本，我把标本浸泡在盐溶液中补充水分，然后将它们置于载玻片上染色，再观察组织中细胞保存的状况。为了避免太多人知道我在做什么，我只在周末和深夜开展这项工作。当我透过显微镜观察时，古老组织的模样让我沮丧。我几乎无法从肌肉样本中看到纤维，更不用说任何可能存有 DNA 的细胞核痕迹了。我几近绝望，直到有一天晚上，我观察了一个木乃伊外耳软骨部分的切片。和骨头中的细胞一样，软骨里的细胞生活在致密硬组织的腔隙之中。观察软骨时，我看到腔隙内似乎有细胞残骸。兴奋之余，我将带有

DNA 的部分染色。当我把玻片放于显微镜下时，双手一直在颤抖。软骨细胞内的确残留有 DNA 染色的迹象（见图 2.1）。软骨里面残存有 DNA！

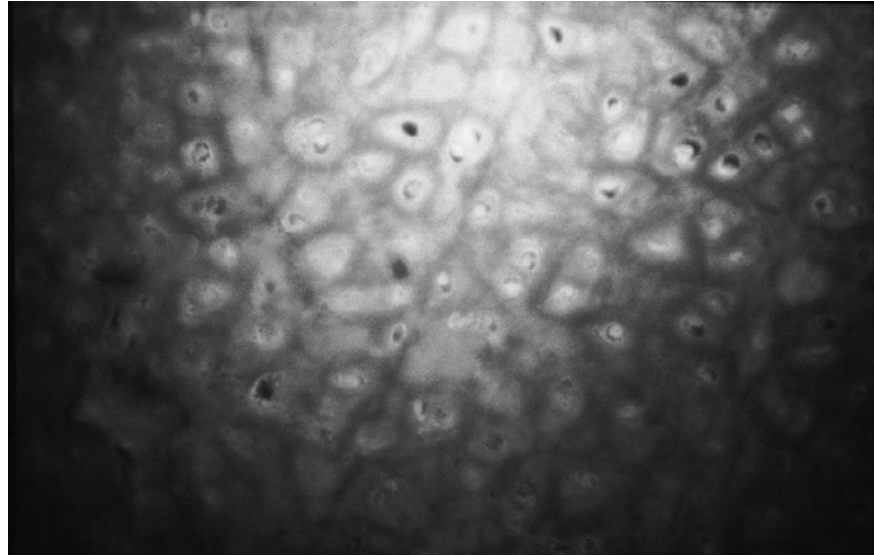


图 2.1 取自柏林的埃及木乃伊软骨组织的显微图像。一些腔隙间的细胞残留物在发光，这表明很可能残存着 DNA。照片来源：斯万特·帕博，乌普萨拉大学。

我的精神为之一振，继续处理其他所有从柏林带回的样品。有几个样品看起来颇有希望。特别值得注意的是其中一块取自一个儿童木乃伊左小腿的皮肤，其上带有明显的细胞核。当我给一段带有 DNA 的皮肤染色时，细胞核发光了。由于这种 DNA 存在于细胞核中，所以它们虽然会随机出现在生长着细菌或真菌的组织中，却不可能来自细菌或真菌。这确实证明，该儿童自身的 DNA 被保存了下来。我拍了很多显微镜照片。

经过细胞核染色，我发现 3 具木乃伊样品中残存有 DNA。那个儿

童的样本保存了最多完好的细胞。但现在另一个疑虑开始侵袭我。我怎样才能确定这真的是一具古老的木乃伊？有时为了从游客和收藏者那里赚到少数的钱，骗子们会把新近的尸体伪造成古埃及的木乃伊。这些木乃伊有的后来会被捐赠到博物馆。柏林博物馆的工作人员无法给我出具任何关于这个木乃伊的出处记录，也许是因为相关记载已经惨遭战火摧毁。只有通过碳测年方法才能确定它的年代。幸运的是，碳测年专家戈兰·波士兰德（Göran Possnert）就在乌普萨拉大学工作。他利用加速器，通过测量碳同位素的比值来测定微量古代残骸的年份。我问他测年木乃伊需要花多少钱，我担心自己微薄的学生津贴负担不起。他对我表示同情并许诺测年是免费的。他体贴地一笔带过价格。毫无疑问，真实价格大大超出我的承受范围。我把一小块木乃伊交给戈兰并等待结果。对我来说，这是科学研究中最令人沮丧的状况之一：当你的工作在很大程度上取决于其他人时，除了等待一个可能永远不会响起的电话，你无能为力。但几周之后，我终于等到了一直苦苦等待的电话。结果是个好消息！那就是木乃伊有 2400 年的历史。2400 年前，差不多是亚历山大大帝征服埃及时期。我长舒一口气，出门买了一大盒巧克力寄给戈兰。然后我开始考虑发表这一发现。

在民主德国的时候我已经了解到，生活在当时氛围之下的人很敏感。我还知道，博物馆馆长和其他接待我的博物馆工作人员会对我仅在论文末敷衍地致谢而失望。我想以恰当的方式处理这件事情，所以与罗斯季斯拉夫以及史蒂芬·格鲁纳特（Stephan Grunert）商量。史蒂芬是我在东柏林结交的年轻但雄心勃勃的民主德国埃及古文物学者。最后，我决定在民主德国的科学期刊上发表首篇关于木乃伊 DNA 的文章。我用仅有高中水平的德语，艰难地写出发现，并附上木乃伊本身以及 DNA 染



色组织的照片。同时，我还从木乃伊身上提取 DNA。这一次，我可以用凝胶证明提取物中含有 DNA，并在文中附上该实验的结果图。大部分 DNA 降解，但有些片段依然有几千个核苷酸长，与从新鲜血液样本中提取的 DNA 差不多长。我写道，这似乎表明，有些远古组织的 DNA 分子或许大到足以供我们研究个体基因。我畅想着，如果能系统地研究古埃及木乃伊的 DNA，将来还会迎来什么可能。在论文最后，我满怀希望地写下：“未来几年的工作将昭示这些梦想是否会成真。”我将文稿寄给史蒂芬，他修正了我的德语。1984 年，这篇论文发表在由民主德国科学院出版的期刊《古代》（*Das Altertum*）上。<sup>1</sup>但是接下来什么都没有发生。没有一个人写信给我，更不用说索要复印本了。纵然我为自己得到的结果兴奋，但其他人似乎并非如此。

我意识到，世界上大部分人并没有阅读民主德国出版物的习惯。之后，我从一个木乃伊男人的头骨片段中得到了类似的结果，同年 10 月，我将以此结果撰写好的论文提交给看似很合适的西方期刊——《考古学杂志》（*Journal of Archaeological Science*）。但让我沮丧的是，整个发表过程出奇的慢，比我在民主德国发表论文还要慢。但是在民主德国杂志发表论文时，需要由史蒂芬斧正语言。我觉得，这反映出考古相关领域的进展如同冰川移动一样缓慢。最终在 1985 年年底，《考古学杂志》刊载了我的论文<sup>2</sup>，那时，论文中的结果已被其他实验盖过。

既然我手头已有一些木乃伊 DNA，下一步工作就很清楚了：我需要在细菌中克隆它。我用酶处理，使 DNA 的末端与其他 DNA 结合，然后与细菌质粒混合，再加入一种酶，使 DNA 片段连接在一起。如果实验顺利，就会得到木乃伊 DNA 片段与质粒 DNA 结合在一起的混合

分子。将这些质粒导入细菌后，混合分子不仅会在细菌细胞中大量复制，还会使细菌对我加进培养基中的抗生素产生抗性，因此只有那些含有混合质粒的细菌才能生存。在含有抗生素的生长板上培养细菌时，如果实验成功，就会出现细菌菌落。每个菌落都来自单一的细菌，它们各自携带一份特殊的木乃伊 DNA。为了检查实验，我设置了对照组，这在任何实验中都是必需的。我还同时重复了两组完全一样的实验，只是一组没有在质粒中添加木乃伊 DNA，另一组则添加了现代人类 DNA。将相应的 DNA 添加入细菌后，我把它们涂抹在含有抗生素的琼脂平板上，然后放入 37℃ 的恒温箱中过夜。不出所料，隔天早上我一打开恒温箱，就感受到带有培养基味道的潮湿空气扑面而来。加了现代人类 DNA 的平板上满满覆盖了数千个菌落。这表明我的质粒已经发挥作用：因为携带了质粒，所以细菌能存活下来。而没有在质粒中加入外来 DNA 的实验，几乎都没有长成菌落，这表明我的实验中没有未知来源的 DNA。加了东柏林木乃伊 DNA 的那组实验，长出了数百个菌落。我欣喜若狂。很显然我复制了 2400 年前的 DNA！但是，它是否可能来自寄生在该儿童体内的细菌，而非她自身的 DNA 呢？我怎样才能证明我在细菌中克隆的 DNA 至少有一部分来自人类呢？

我需要确定一些 DNA 序列，表明它是人类 DNA，而非细菌的。但如果我只是随意对克隆进行测序，其中有些可能来自人类基因组（1984 年，人类全基因组还未解码，科学家当时花了很大力气才测出了零星序列），有些可能来自某些微生物，而它们的 DNA 序列几无人知。因此，我必须挑出一些重要的克隆进行测序，而不是随意选择。帮助我解决这个问题，是一项可以识别哪些克隆中含有与我所想找的序列相似的 DNA 技术。这项技术包括将数百个菌落中的一些细菌转印到纤维素滤

纸上，细菌在纤维素滤纸上破裂，它们的 DNA 就附着纸上。接着我用放射性物质标记 DNA 片段，即制成一个单链“探针”，然后与滤纸上的单链 DNA 互补序列杂交。我选用的 DNA 片段含有重复 DNA 元件（即 Alu 元件），长约 300 个核苷酸。人类基因组中约有 100 万份 Alu 元件，而猿、猴等生物中都没有。事实上，这些 Alu 元件是如此之多，人类基因组的 10% 以上都由其组成。如果能在克隆中发现 Alu 元件，那就可以表明我从木乃伊中提取的 DNA 至少有一些来自人类。

我在实验室研究过的基因中，有一个包含 Alu 元件。我将其与放射性物质结合，然后与滤纸混合在一起。正如期望的那样，如果含有人类的 DNA，这些克隆里就会含有放射性物质。我挑了放射性最强的杂交克隆，它包含一个大约由 3400 个核苷酸组成的 DNA 片段。在我们研究组的 DNA 测序专家达恩·拉哈玛（Dan Larhammar）的帮助下，我测序了一部分克隆，发现其中确实包含有 Alu 元件。我很高兴。我的克隆中有人类 DNA，并且它们可以在细菌中复制。

1984 年 11 月，当我还在努力地与测序凝胶打交道时，《自然》上发表了一篇对我来说意义重大的论文。在加州大学伯克利分校和艾伦·威尔逊（现代人类起源“走出非洲”理论的主要构建者，也是当时最著名的生物演化学家之一）一起工作的罗素·樋口（Russell Higuchi），从一头 100 年前的斑驴（一种已经灭绝的斑马亚种，100 多年前仍存在于非洲南部）皮肤上成功提取并克隆了 DNA。罗素·樋口获得了 2 条线粒体 DNA 片段。他指出，正如预期的那样，斑驴与斑马更为近缘，与马的关系更远。这项工作极大地鼓舞了我。如果艾伦·威尔逊也研究古 DNA，如果《自然》认为一篇研究 120 年前的 DNA 的论文足够有趣、值得发表，那么我做的事情既不疯狂，也不枯燥。

这是我第一次坐下来写关于这项研究的论文，我相信全世界的很多人都会对此感兴趣。受艾伦·威尔逊例子的启发，我投给《自然》。我描述了针对东柏林木乃伊开展的实验，还在参考文献的开头列上了自己发表在民主德国杂志上的那篇论文。不过，在把论文寄到《自然》的伦敦办公室之前，我需要做一些事情。我需要和我的论文导师彼尔·帕特森谈谈，并把已写好并准备投稿的论文给他看。带着些许惶恐，我走进他的办公室，告诉他我所做的这些事情。我问他是否愿意以导师身份，和我一起成为论文的共同作者。显然，我想多了。他不仅没有责备我滥用科研经费和浪费宝贵的时间，似乎还很高兴。他答应看论文，但拒绝挂名共同作者，原因很明显，他之前完全没意识到有这项研究。

几周后，我收到了《自然》的回信，编辑说，如果我能回复审稿人的一些小意见，他们之后就可以发表我的论文。没过多久，校样寄来了。那时，我正想着如何接近艾伦·威尔逊（在我看来，他如同神一般的存在），并询问他，等我博士答辩之后，我是否可以和他一起在伯克利工作。我不知该如何开口，于是便把校样稿的复印本寄给了他，没有附上任何说明。我觉得如果能提前看到未正式发表的论文，他会很高兴。我想以后再写信给他，询问是否可以在他的实验室工作。《自然》的进度很快，甚至设计了一幅 DNA 序列巧妙环绕木乃伊的封面插画。更为迅速的是，我收到了艾伦·威尔逊的回信。他称呼我为“帕博教授”——那个时候还没有互联网和谷歌，所以他没法知晓我是谁。回信的其余部分更令我惊奇不已。他问我，是否能在即将到来的休假年到“我”的实验室访学！这真是个美丽的误会，全因为我什么介绍都没附。我跟伙伴们开玩笑说，最有名的分子演化学家艾伦·威尔逊或许会给我洗一年的凝胶板。然后我静下来给他回信，解释我不是教授，甚至还不是博士，也

没有可以供他学术休假访问的实验室。相反，我倒想知道我是否有机会去他伯克利的实验室做博士后。

### 第三章

## 放大历史

艾伦·威尔逊给我写了一封亲切的回信，邀请我加入他所在的团队进行博士后研究。这是我职业生涯的转折点。获得博士学位之后，我有三种选择：一是继续完成医学院的医学课程，但刚经历这番刺激之后，这种选择显得甚为无趣；二是留在帕特森的世界一流实验室，继续博士阶段颇为成功的工作，研究病毒和免疫防御；三是接受艾伦的建议，在博士后阶段试图寻找古代基因。我和一些同龄人及教授讨论了这些选择，他们都建议我选择第二种。他们认为我对木乃伊 DNA 的兴趣是一种古怪的嗜好，最终会与严肃的工作渐行渐远，无法为未来的研究奠定坚实的基础。我当然对第三种选择情有独钟，但仍犹豫不决。我不知道坚持主流的病毒学研究，而把“分子考古学”作为一种业余爱好，是否不切实际。不过，1986 年的冷泉港研讨会改变了这一切。

美国长岛的冷泉港实验室是分子遗传学的研究圣地。冷泉港实验室组织了许多颇具声望的会议，特别是一年一度的计量生物学研讨会（Symposium on Quantitative Biology）。由于那篇发表在《自然》上的论文<sup>1</sup>，我受邀参加了 1986 年的研讨会，在那里首次就有关木乃伊的研究做了报告。但这还不够刺激，观众中有许多是我只在文献中看到过的人，包括艾伦·威尔逊本人，以及凯利·穆利斯。凯利·穆利斯在同一个分会

场讲述聚合酶链式反应（PCR）。PCR 是一项真正具有突破性的技术，因为它消除了细菌中克隆大多数 DNA 非常烦琐的问题。而且很明显，研究古 DNA 很可能会用到这项技术。从理论上来说，即便研究需要的 DNA 片段数量很少，PCR 还是能把它找出来并将其大量扩增。事实上，针对我的演讲内容，凯利在结束报告时指出，PCR 非常适合研究木乃伊！我迫不及待地想回实验室试试看。

会议上的其他事情也同样令我欢欣鼓舞。议程还安排了针对如何协调人类基因组全序列测序的首次讨论，并公开募集资金。虽然这次会议让我觉得自己更像个新手，但依然兴高采烈地看着大佬们讨论数百万美元的经费、成千上万台仪器，以及各种研究所需的新技术。在热烈的辩论中，一些知名科学家指出该项目技术上的不可行，不太可能得到有意思的结果，并且可能转走那些原本用来资助更有价值的个人研究的宝贵资金。对我来说，这非常刺激，我想参与基因组的冒险。

与大多数在睾酮刺激下精力充沛并主宰会议的科学家不同，艾伦·威尔逊声音低沉、言语轻柔，正如我想象中的伯克利人。他是一个目光温暖、留着长发的新西兰人。他让我感到很自在，并鼓励我追求自己的喜好、做自己认为最有前途的事情。与他的此次会面消除了我的疑虑，我告诉他我想去伯克利。

不过有一个麻烦。因为无法到“我”的实验室进行学术休假，艾伦决定去英国和苏格兰的两个实验室待一年，这意味着这段时间我需要找点别的事做。读博期间，我曾在沃尔特·沙夫纳（Walter Schaffner）的苏黎世实验室工作了几个星期。沃尔特·沙夫纳是一名著名的分子生物学家。他发现了“增强子”，一种影响基因表达的关键 DNA 分子。他总是对非正统的思想和项目充满热情，现在邀请我去他的实验室进行为期一年

的古 DNA 研究。他对袋狼 (*Thylacinus cynocephalus*) 特别感兴趣，那是澳大利亚一种已灭绝的像狼一样的有袋动物。我能从博物馆的动物标本中克隆到袋狼的 DNA 吗？我答应他，一旦通过乌普萨拉的博士答辩，就动身前往苏黎世。

与此同时，我希望在《自然》上发表的论文能激起足够的关注，从而让我获得更多来自民主德国的木乃伊样品，以便得到更多克隆并寻找有趣的基因，而非寻常的 Alu 序列。所以在《自然》发表论文几个月后，当罗斯季斯拉夫去东柏林为我安排再次采集木乃伊样品时，我以为会一帆风顺。不过他带回的消息令人不安。博物馆里的朋友都没有时间接待他，事实上，他们似乎都在故意避开他。最后，凑准某个家伙离开博物馆的时机，他将其堵在墙角质问。原来，《自然》刊登我的论文之后，民主德国秘密警察斯塔西 (Stasi) 出现在博物馆。他们在小房间里轮流审讯每个接待过我的工作人员，审问他们与我和罗斯季斯拉夫做了什么。因为引起了国家安全部门的注意，稍有常识的民主德国公民都不会再想和我们有任何瓜葛。

我为与民主德国政府打交道的徒劳无功而沮丧。也许通过科学方面的合作，两个国家或许会变得不那么针锋相对。我希望自己可以为此做出一点小小的贡献。我不知道民主德国会在我的生活中扮演什么样的角色，不过那时，无论是样品还是合作，似乎都不太可能了。

在苏黎世，我开始从剩下的少量木乃伊和袋狼样品中提取 DNA。尽管我热衷 PCR，但是参照凯利·穆利斯的方案并非易事。他的方案包括把 DNA 放到 98℃ 的水浴中加热，使 DNA 双链分开，之后放到 55℃ 水浴中冷却，让合成引物与目标序列结合，接着加入热敏感的酶，在 37℃ 的水浴中孵化混合物，合成新的链。每一次实验，如此烦琐的操作



过程至少需要重复 30 次。我花了几个小时在热气腾腾的浴缸跟前，而在试图扩增 DNA 片段的过程中，我浪费掉了许多管昂贵的酶。有时我能够从现代 DNA 中得到少量的产物，但想从袋狼和木乃伊样本中得到严重降解的 DNA，可就没那么好运了。通过电子显微镜，我确实看到了许多木乃伊和袋狼的 DNA 短片段。但是一些 DNA 分子通过化学反应相互缠绕，所以无论是在细菌中还是在试管中，用 PCR 复制它们都很困难。这并不奇怪，我想到 1985 年在托马斯·林达尔实验室访问几周时的一些发现。他的实验室位于伦敦郊外的赫特福德郡。托马斯祖籍瑞典，是 DNA 化学损伤和生物演化修复系统方面的世界级专家。在他的实验室，我发现从古老组织中提取出的 DNA 有几种损伤形式。这些结果以及我在苏黎世的新成果都是扎实的科学研究，但它们对于读取早已灭绝生物的 DNA 序列毫无帮助。我在浴缸前（以及阿尔卑斯山的滑雪道上）度过了几个月，但是没有任何突破。1987 年春天，艾伦·威尔逊归来，我离开苏黎世前往伯克利，倍感解脱。

到达加州大学伯克利分校的生物化学系之后，我很快意识到，自己在对的时间来到了对的地方。凯利·穆利斯曾是这里的研究生，之后换到湾区的赛特斯（Cetus）公司，也正是在那里发明了 PCR。艾伦以前的几个研究生和博士后都在赛特斯公司工作。所以当我独自一人在苏黎世努力让 PCR 奏效的时候，伯克利的许多人都在从事这项工作，并对 PCR 做了许多改进。在赛特斯，他们已经克隆了一版 DNA 聚合酶。该酶来自一种生活在高温下的细菌，在 PCR 中负责合成新的 DNA 链。由于这种酶可以在高温下存活，所以每次 PCR 周期循环均不需再次打开试管并添加这种酶。这意味着，整个过程可以完全自动化。事实上，同实验室的一个博士后已经打造了一整套奇妙的小装置，通过电脑控制三

个大水浴槽，轮流给一个小水浴槽注入不同温度的水，使得 PCR 自动完成。在苏黎世的浴缸前研究了几个月后，我当然对这番改进颇为赞赏。我可以在傍晚开始一个 PCR，然后回家（当一个阀门没有像预期那样关闭，并使得实验室遭遇大水后，这种行为遭到了我和同事的摒弃）。我们新奇但并不牢靠的实验设备很快就被赛特斯生产的第一台 PCR 仪所取代。这台仪器中有一个可以放置试管的带孔金属转盘。令我们高兴的是，PCR 仪可以加热和冷却我们的样品，无论做多少次循环都可以，而且全程由电脑控制。我记得当它运转的时候，我们都对它充满敬畏。我天天扑在这台仪器上，在实验室伙伴能容忍的范围内，尽量多地预约使用它。

罗素·樋口克隆了已灭绝的非洲斑马——斑驴的两个线粒体 DNA 片段，这为获得斑驴基因跨出了第一步。罗素已经离开艾伦的实验室去了赛特斯公司，但仍然留下了一些斑驴样品。我从一块斑驴皮中提取了 DNA，并且为了克隆同样的线粒体序列而合成引物，然后在新仪器上开始 PCR。PCR 奏效了！我扩增了美丽的斑驴 DNA 片段。测序时，我发现它们和罗素在细菌中克隆、测定的 DNA 非常相似。我的突出优势是可以一次又一次地重复。细菌克隆非常低效，而且几乎不可能重复结果，因为这个过程不可能产生同样的 DNA 片段。我得到的斑驴序列与我在细菌克隆时得到的序列非常相似，但它们与罗素的序列有两处不同。可能是当细菌吸收和复制这个样品时，由于分子损伤而产生了错误。有了 PCR，我现在可以多次重复相同的序列，以确保它可以完全再现。这就是科学本来的面貌：结果具有可重复性！

我在《自然》发表了斑驴的数据。艾伦成为论文的共同作者。<sup>2</sup> 显

然，我们现在可以通过系统、可控的方式来研究古 DNA。我深信那些已灭绝的动物、斯堪的纳维亚人、罗马人、法老、尼安德特人以及其他人类的祖先很快也可以用这个强大的分子生物学方法研究，虽然这个过程需要一些时间（毕竟我得与实验室同仁竞争使用 PCR 仪）。艾伦的兴趣之一是人类起源。不久之前，他才同马克·斯托金以及丽贝卡·卡恩（Rebecca Cann）一起在《自然》上发表了一篇颇有争议的论文。通过烦琐的分析，他们利用酶在已知序列的多个不同位点剪切 DNA，比较来自世界各地的人们的线粒体 DNA。结果表明，线粒体 DNA 可追溯到 20 万至 10 万年前居住在非洲的一个共同祖先。<sup>3</sup> 现在通过研究更多个体的 DNA 序列，这项工作得以扩展开来。一位名叫琳达·维吉兰特的年轻研究生负责这项工作，她每天早上骑着摩托车来实验室。我注意到她所散发出的男孩子般的魅力，但大多时候把她视为觊觎 PCR 仪的竞争者。我根本不知道，我们将来会在另一个国家结婚生子。

到目前为止，科学家用遗传数据重建人类演化过程，得到的数据仅限于研究现代个体 DNA 序列的差异，以及推断过去的迁徙是怎样导致这些差异的。DNA 序列中的核苷酸变化会随时间积累，会在群体中的代际间传递。科学家据此建立模型并导出推论，但这些模型不可避免地过去发生的事情过度简单化处理了。例如，这些模型假设：在一个群体之中，每个个体与其他异性产下后代的机会都是平等的；它们还假设每一代都是一个独立的实体，没有代际交配，所研究的 DNA 序列在生存方面亦没有差异。有时我觉得，这种方法只不过比编造过去的故事好一点点，而且很明显，这一切都是间接的。而回到过去，亲眼看到过去真实存在的遗传变异才是“真正逮到演化的过程”。正如我想说的，必须

研究过去许多个体的 DNA 序列，并在琳达正在做的现代人类的研究中直接加入历史观察。

这些都是雄心勃勃的想法，所以我试图花点时间研究几千年前的样本。伯克利分校脊椎动物博物馆收藏有大量的小型哺乳动物标本，它们是过去数百年来由在美国西部工作的博物学家所集到的。我在博物馆的研究生弗兰西斯·比利亚布兰卡（Francis Villablanca），以及艾伦实验室的博士后凯利·托马斯（Kelley Thomas）的协助下，开始着手研究更格卢鼠（kangaroo rat）。它们是一种小型啮齿动物，因其常用非常硕大的后腿跳来跳去而得名（见图 3.1）。在加利福尼亚、内华达、犹他以及亚利桑那州交界的莫哈韦沙漠（Mojave Desert）有很多更格卢鼠，它们是响尾蛇最喜欢的美食。我从博物馆一些标本的皮肤中提取和测序线粒体 DNA，这些标本是动物学家分别于 1911 年、1917 年和 1937 年在三个不同的地方收集到的。然后，弗兰西斯、凯利和我复印了动物学家的田野笔记和地图，开始了一系列莫哈韦沙漠之旅，并在同一地点设置陷阱。我们按照过去的野外地图的指示，驱车进入沙漠，并找到了我们的动物学家前辈在 70 至 40 年前曾经来过的地方。太阳落山时，我们在北美艾灌丛和短叶丝兰树之间设置陷阱。在清凉而宁静的沙漠之夜，我们沉睡于星空之下，偶尔被啮齿动物陷阱夹关上的声音吵醒。与夜以继日的城市工作相比，这种变化令人愉悦。



图 3.1 加州大学伯克利分校脊椎动物博物馆馆藏的百年前更格卢鼠标本和现今的更格卢鼠。照片来源：加州大学伯克利分校。

回到实验室后，我们从逮到的更格卢鼠中提取出线粒体 DNA 并进行测序，然后将它与那些 70 至 40 年前的更格卢鼠序列进行比对。我们发现，随着时间的推移，这些变异并未有明显的变化。此结果并非完全出乎意料，但它仍然令人满意，毕竟这是第一次窥探到存活至今的动物的先祖基因。我们把我们的研究结果发表在《分子演化杂志》（*Journal of Molecular Evolution*）<sup>4</sup>，并欣喜地发现崭露头角的演化生物学家贾雷德·戴蒙德（Jared Diamond）在《自然》<sup>5</sup>上发表了一篇关于我们工作的热评。他表示，用 PCR 构建出的新技术，意味着“古老的标本构成了巨大且不可替代的材料，我们可以利用它们直接确定历史上基因改变的频率，而这些都是演化生物学中重要的数据”。他还说：“这个示范项目将使得过去那些对博物馆标本的科学价值持有狭隘理解的人生活得更艰难。”

然而，对我来说，人类演化史是最终的研究追求，我想知道 PCR 能否为我们打开一扇回望过去的窗口。在乌普萨拉，我得到了一个发掘自令人毛骨悚然但叹为观止的佛罗里达州天坑中的样本。在这些充满水的碱性沉积之中，人们发现了美国原住民的骨骼。虽然它的头骨、大脑略有萎缩，但其保存之完好实在令人啧啧称奇。利用以往的技术手段，我发现它的样品中包含有保存完好的人类 DNA。在冷泉港，我连同我的木乃伊实验一并报告了这些结果。通过艾伦，我从佛罗里达州出土的一个有 7000 年历史的大脑中找到了类似的样本。我提取 DNA，得到了一个非同寻常的线粒体 DNA 序列短片段。它存在于亚洲人中，但是从未出现在美国原住民身上。虽然我在两次独立实验中均发现了该序列，但那时的我已经意识到，现代 DNA 的污染是一个非常普遍的问题，在研究远古人类遗骸时尤为常见。因此，我在论文中警告说：“无可辩驳的证据表明，报告所呈现的扩增得到的人类序列，其是否拥有古老的起源，亟待更多的深入研究。”<sup>6</sup>

尽管如此，这项研究似乎仍然很有希望。也许我需要更深入地了解人类群体遗传学。来自新西兰的瑞克·沃德（Ryk Ward）联系艾伦的实验室，表达了想要学习 PCR 技术的意愿，我自愿与他一起工作。他是一名理论群体遗传学家，在盐湖城工作。这样我每个月都得飞一次犹他，前往瑞克的实验室，教他们如何进行 PCR。作为一个优秀的群体遗传学家，瑞克属于怪得可爱的那种人。即便天气寒冷，他仍穿着短裤和及膝袜。他承担着许多项目和各种行政任务，但从没完成过。这一拖沓的习惯使得他在大学里并不受欢迎。但另一方面，他喜欢讨论科学，并且拥有近乎无限的耐心，对像我这样没有接受过正式数学训练的人解释复



杂的算法。我们一起研究温哥华印第安努特卡族（Nuu-Chah-Nulth）原住民的线粒体 DNA 变异。努特卡族是温哥华岛上的小型第一民族<sup>①</sup>族群，人口很少，瑞克多年以来都在研究他们。令人惊讶的是，我们发现该民族的数千个体中，包含着几乎一半存在于整个北美大陆原住民体内的线粒体 DNA 变异。这一发现意味着，过去认为这种部落群体在基因上呈现同质化的想法是错误的，相反，人类或许一直生活在具有遗传多样性的群体之中。

回到伯克利后，我们尝试的所有事情几乎都成功了。一名加拿大的博士后理查德·托马斯（Richard Thomas）来到实验室学习 PCR，并需要构思一个新的研究项目。我便建议他研究在苏黎世逗留期间让我深受打击的袋狼。袋狼原产于澳大利亚和新几内亚岛，看上去很像狼，却如袋鼠以及其他澳大利亚的动物那样，是有袋动物。因此，这是教科书式的趋同演化（convergent evolution）范例：毫不相关的动物在类似的环境压力之下，常常演化出类似的构造和行为。通过测序袋狼的一小块线粒体 DNA 片段，我们发现它与该地区其他的食肉有袋动物，如袋獾（Tasmanian devil）等密切相关。但它与南美洲的有袋类动物相距甚远，虽然其中某些已灭绝的有袋类动物也很像狼。这意味着，类似狼这样的动物已演化了不止两次，而是三次，其中一次是在胎盘哺乳动物期间，另两次是在有袋类动物期间。因此，从某种意义上说，演化是可重复的——在研究其他生物群体时，我们可以再次观察到之前观察到过的结果。我们把文章投给《自然》，艾伦慷慨地让我作为最后作者。要知道此位置属于领导研究工作的科学家。<sup>2</sup> 对我而言，这是第一次作为最后作者署名，也让我意识到在科学研究上的角色开始发生改变。在这之前，我一

整天都闷头在实验室工作台研究，甚至很多个晚上也都在做实验。即使有想法，我也要导师讨论，从而获得启迪和协助。现在我意识到这一切开始改变。我不再需要亲自做所有实验了。渐渐地，我必须成为领导和激励他人的人。想象这样的未来似乎令人望而生畏，但我却发现自己很自然地就这样做了。

鉴于我和其他人一起多次应用 PCR 研究古 DNA，因此我集中精力去了解获取古 DNA 的错综复杂的技术细节。我总结了在乌普萨拉、苏黎世、伦敦以及伯克利工作期间积累的知识，写成文章，发表在《美国国家科学院院报》（*Proceedings of the National Academy of Sciences*）上。我在文中指出，古代遗骸中的 DNA 通常长度较短，且含有多种化学改变，有时分子之间相互交联。<sup>8</sup> 用降解的 DNA 做 PCR 有几个不利影响，主要后果是利用 PCR 无法获取较长的古 DNA 片段，基本不可能得到任何高于 100 或 200 个核苷酸长度的 DNA 片段。我还发现，如果只有很少或没有足够长的核苷酸满足 DNA 聚合酶从一个引物到另一个的连续操作，那么聚合酶有时会把短的 DNA 片段缝合在一起，产生科学怪人般的组合，这都不曾存在于古生物的原始基因组中。我把这个形成杂交分子的过程称为“跳跃 PCR”（Jumping PCR），是关键的技术难题，会混淆古 DNA 的扩增结果。我在两篇论文中描述了这种情况，但却完全忽略了它更为深远的意义。碰巧的是，几年后，一名注重实践的科学家卡尔·斯泰特尔（Karl Stetter）进行了基本相同的拼接过程。他结合不同的基因片段产生新的“马赛克”基因，并生成具有新特性的蛋白质。这个想法（发展自我过去的工作，但当时的我毫无察觉）为一个全新的生物技术产业提供了基础。



虽然许多事情在艾伦的实验室都进展顺利，但是我也开始清楚地意识到新技术和 DNA 保存的局限性。首先，并不是所有的古代遗骸都含有可以获取和研究的 DNA，即便是通过 PCR 获取；事实上，除了博物馆中那些在动物死亡后迅速处理好的标本，我们很少能从老样本中获取到可扩增的 DNA。其次，在可获取 DNA 的老旧样本中，许多 DNA 都已经降解，这意味着一般只可以扩增得到 100 或 200 个核苷酸长度的片段。再者，从老旧样本中往往无法扩增得到核 DNA；我在乌普萨拉时曾幻想找到古代核 DNA 的长片段，但那似乎只是一个不切实际的美梦。

我在湾区的生活节奏紧凑且令人满意，不论是在实验室内，还是实验室外，我均如鱼得水。在湾区，艾滋病的蔓延速度呈指数级增长，带走了成千上万年轻人的生命。我觉得要帮助他人，因此我加入了东湾的艾滋病项目，并成为一名义工。在那里我见识了美国社会最美的两面：自我组织和义工服务。这在欧洲很少见。然而，尽管我在美国受到欢迎且有很好的科研机会，但我还是想回欧洲。我当时的女朋友对我的生活轨迹起了决定性影响。她名叫芭芭拉·维尔德（Barbara Wild），是一位来自德国的遗传学研究生。她来伯克利访学，沃尔特·沙夫纳将她安排到我这里，并介绍我们认识。她精力充沛、漂亮、聪明。我们短暂而密切地交往过，甚至在她回到出生地慕尼黑之后，我们仍旧维持恋人关系。我一有机会就去欧洲，有一次我们在威尼斯度过了一个浪漫到可笑的周末，和芭芭拉一起行走在威尼斯是令人兴奋的经历。

由于我经常找机会跑去慕尼黑，所以数次访问了德国慕尼黑大学（全称为路德维希-马克西米利安大学，Ludwig-Maximilians-Universität，后均简称为慕尼黑大学）的遗传学系，因为芭芭拉是那里的研究生。有

一次，我甚至在那里开了一场关于古 DNA 实验的研讨会。研讨会后，分子生物学家赫伯特·雅克勒（Herbert Jäckle）告诉我，几个月后他那里将空出一个助理教授的职位，询问我是否感兴趣。我答应了，因为这样我就能与芭芭拉更长久地在一起。但随后再访慕尼黑时，我发现她已经与另一位和她一样研究果蝇的科学家交往。事实上，他后来成为她的丈夫。我飞回伯克利，希望尽量忘记芭芭拉和慕尼黑。

6 个月后，我开始努力找工作。我去剑桥大学应聘讲师，去乌普萨拉大学应聘研究助理。然而，一天深夜，德国人又找上了我。不过这回是在美国出生的慕尼黑大学生物系主任查尔斯·达维德（Charles David）。他从伯克利给我打来电话，询问我：如果慕尼黑大学给我提供一个正教授而非助理教授的职位，是否会考虑去慕尼黑？

对我的职业生涯来说，这是跨度很大的一步。一般情况下，在成为一名教授之前，一个人必须担任很多年助理教授。正教授不仅是一个头衔，还有随之而来的各种资源，如大型实验室、人员和资金。但我迟疑了。我对德国知之甚少，我不知道自己能否适应这个国家。最后，查利和赫伯特一起说服了我。他们告诉我，慕尼黑是一个适合生活和科研的地方，所以我决定试试看。我计划接受慕尼黑大学提供的教授职位，并做几年好研究，然后返回瑞典。我接受了他们的提议。1990 年 1 月的一个清晨，我拎着两个大箱子来到慕尼黑，准备在这个全新且有点吓人的世界开始独立的科学生涯。

---

①第一民族，加拿大境内数个民族的通称，不包括因纽特人与梅蒂人。

## 第四章

### 实验室里的恐龙

建立实验室很可怕，尤其是第一次尝试且面对一个陌生的环境。以我为例，各方面的环境均是新的。首先是该环境承载了德国的历史。我工作的地方是大学的动物研究所。这幢建筑是由美国的慈善组织于 20 世纪 30 年代捐赠给慕尼黑大学的，战争期间遭到美国的轰炸；战争结束后，又在原来基础上重建。所以它集中反映了德国和美国之间复杂、多面的关系。研究所位于火车站和一群复杂的建筑物之间。这些复杂建筑曾被希特勒设为纳粹党总部。据说地下室下面有一条隧道，元首及其同伙通过隧道往返于车站与总部之间。不管真相如何，谣言象征着我对法西斯曾经在德国投下的阴影感到恐惧。

另一个新奇的方面在于我是在动物研究所任职。我上大学时从没学过动物学，甚至连生物学都没学过，我只学过医学。因为在瑞典，高中毕业后可以直接进入医学院。这一不足很快就显现出来了。在我刚到研究所时，一位资深教授问我下学期能否教授昆虫分类学。那时我仍有时差，脑子里塞满了其他问题，所以想都没想，直接表示了惊讶：动物研究所居然要与昆虫打交道，昆虫几乎不能算是动物。在我的脑海中，“动物”有爪子、毛皮，最好还有松软的耳朵。教授用怀疑的目光瞪着我，一句话没说就走了。在开始新工作的头一周，我为自己的愚蠢感到非

常羞愧。但好消息是，再也没有人建议我教授任何分类学或昆虫学。

安顿下来后，我得知自己接替的前任教授死于意外食物中毒。很显然，要赢得所有同事的信任并不容易。他们其中的某些人认为我是一个没有经验且古怪的外国人——某种意义上的篡位者。我与汉斯约赫姆·奥特鲁姆（Hansjochem Autrum）紧张的相遇让这种处境变得更为尴尬。汉斯约赫姆·奥特鲁姆是前任教授的导师，曾是德国动物学界颇有影响力的人物，在我赴任时已经退休。当我到达慕尼黑时，他还在负责编撰颇有影响力的德国生物学期刊《自然科学期刊》（*Naturwissenschaften*）。他的办公室与我的实验室在同一层楼。到达慕尼黑的第二天，我与他在楼梯上打照面，我友善地同他打招呼，但没有得到回应。我的一位技术人员告诉我说，后来听到他大声抱怨很多优秀的年轻德国科学家无法找到工作，但是系里却聘请了“国际垃圾”（*internationaler Schrott*）。从那时起，我就决定不再理会他。多年以后他去世了，那时我也参加了他曾隶属的一个著名的德国团体。我在会刊上读到他的讣告，作者指出，1945 年之前，奥特鲁姆教授不仅已是纳粹党员，而且还是冲锋队<sup>①</sup>成员。他还在柏林的一所大学教授国家社会主义思想课程。虽然我一直渴望自己受到所有人的喜爱，但回过头来看，我觉得自己没能与他成为朋友也理所当然。

幸运的是，奥特鲁姆教授是研究所的例外。同样幸运的是，他所代表的那代人已淡出德国。渐渐地，由于坦白自己在分类学以及大多数有关动物学和行政上的无知，我成功地把许多资深实验员聚集到了我的团队。很快，他们便想要帮助我建立全新和令人兴奋的研究。查利和赫伯特非常支持我；当实验室改造所需的费用超出预期经费时，学校增拨了

额外的经费。虽然进度缓慢，但我需要的设备还是被组装了起来，且一切安排妥当。更重要的是，一些学生很有兴趣和我一起工作。

从科学角度而言，我觉得我们需要系统地建立可靠的古 DNA 扩增流程。在伯克利的时候，我便开始认识到，现代 DNA 对实验的污染是一个严重的问题，特别是在使用 PCR 时。有了新的 PCR 仪和耐热 DNA 聚合酶，这个过程就变得足够敏感，以至于在适当的条件下，很少量的 DNA 分子，哪怕只是一个单一的分子，便足以启动反应。这听起来不错，但会造成不少麻烦。例如，如果一个博物馆标本中没有残存的古 DNA，但含有博物馆馆员的一些 DNA 片段，那么我们或许会不知不觉地研究了馆员的 DNA，而非古埃及祭司的 DNA。当然，已经灭绝的动物误导我们的概率很小。事实上，在开始古 DNA 研究时，我第一次意识到污染这个巨大的潜在威胁。有时我试图扩增动物残骸的线粒体 DNA，得到的却是人类的线粒体 DNA 序列。1989 年，在我要离开伯克利前往慕尼黑之前，我曾与艾伦·威尔逊以及罗素·樋口（我重复了他的斑驴工作）共同发表了一篇论文，其中介绍了我们所谓的“可靠性准则”（criteria of authenticity）。我们认为，在确认利用 PCR 获取到的是真的古 DNA 序列之前，必须执行这项准则。<sup>1</sup> 我们建议：每次从老旧标本中提取 DNA 时，必须同步进行“空白提取物”实验，即提取物中没有使用古代组织，但其他所有试剂都相同。这使得我们能够检测出由于各种原因潜伏于试剂本身，且出现在实验室中的 DNA。此外，提取和 PCR 的过程需要重复多次，以确保 DNA 序列至少重复出现两次。最后我意识到，古 DNA 的碎片长度都不会超过 150 个核苷酸。简而言之，我的结论是，许多声称获得古 DNA 的实验，尤其是在 PCR 出现之前，都只是无

可救药的天真想法。

由于后续的工作表明，古 DNA 常常降解为小片段，所以我已经意识到，1985 年发现的木乃伊序列长得令人怀疑。我找到该序列的原因有二，其中之一正如另一研究团队所证实的，它们来自移植抗体基因<sup>2</sup>

（这和我在乌普萨拉实验室研究所处理的基因类型完全相同）：要么是因为我用这些基因探针找到了这个序列，要么是因为实验室的一个 DNA 片段污染了我的实验。鉴于序列的长度，污染的可能性似乎更大。我安慰自己，这就是科学的进步：老实验被新近且更好的实验所取代。我很高兴能成为改进自己工作的人。随着时间的推移，来自外界的帮助也推动了这一进步。1993 年，托马斯·林达尔在《自然》上发表短评，他认为建立诸如我们于 1989 年所提出的准则<sup>3</sup>，对古 DNA 研究领域来说非常必要。<sup>4</sup> 由一个其他领域广受尊敬的科学家指出这点，我们备受鼓舞。尤其是考虑到古 DNA 研究领域往往吸引了许多并无坚实分子生物学或生物化学背景的人，他们被媒体对许多古 DNA 结果的关注所吸引，于是采用 PCR 研究他们碰巧感兴趣的老旧样本。在实验室里，我们私下喜欢称这些研究“无分子生物学从业资格”。

当为新实验室考虑研究项目时，我特别倾向于采用分子方法来研究人类历史。这是一个迷人的项目。但先入为主的历史观念引发了猜想和偏见，使得这个项目开展起来并不容易。我希望通过研究古人类 DNA 序列变异，为人类历史研究注入新的严谨风貌。我当时很想研究保存于丹麦和德国北部泥炭沼泽中的青铜时代人类，但查阅更多关于他们的资料后发现，这些尸体之所以能保存下来是因为沼泽的酸性条件对它们进行了鞣酸处理。但是酸会使核苷酸受损，使 DNA 链断裂。因此酸性条



件对于 DNA 的保存极端不利。更糟糕的是，既然能在动物遗骸中发现人类 DNA，那么远古人类研究会十分令人头疼。

所以，我们开始反过来收集已灭绝动物的标本，如西伯利亚猛犸象。我们开始系统地设置对照组的实验。例如，我最早的研究生奥利瓦·汉特（Oliva Handt）和马蒂亚斯·赫斯（Matthias Höss）采用了专门为人类线粒体 DNA 设计的引物。令我沮丧的是，他们发现从所有的动物样本中都可以扩增出人类 DNA，而且从空白组的提取物中也扩增出了人类 DNA。我们用刚送到实验室的新鲜容器配制新试剂，但还是徒劳无功。我们一次又一次地尝试，尽可能做到一丝不苟。但几个月过去了，我们几乎在每一次实验中都发现了人类 DNA。我开始绝望。除非它们完全符合我们的预期，如从袋狼中发现有袋动物的序列，否则我们如何能够相信这些数据？但如果我们只相信预期的结果，古 DNA 领域会非常无趣，因为我们永远不会发现意外的结果，而后者显然是实验工作的本质和每一个科学家的梦想。

我每晚都带着因为实验失败的沮丧和不耐烦回到家。但是我渐渐意识到，对于污染问题我还是太天真。我没有从 PCR 极端敏感的认识中得出合乎逻辑的结论。在伯克利以及慕尼黑的初期，我们在实验室长台上提取 DNA 标本——也正是在同一长台上，我们处理了大量人类和其他我们感兴趣生物的 DNA。即便很微小的一滴现代 DNA 溶液进入古 DNA 提取物，前者也会淹没极少的古代组织分子。即便我们没有明显的操作失误，这种情况还时有发生，比如忘记更换吸液管的塑料头。

我清楚地知道，我们需要把提取 DNA 和处理老旧组织的过程与实验室的其他实验过程进行物理分隔。特别是，我们需要把实验室的其他实验和 PCR 进行隔离，因为 PCR 能够产生万亿个分子。我们需要一个

专门用于古 DNA 提取和扩增的实验室，所以我们在同楼层找到一个无窗的小房间，将其清空并全部粉刷一新，然后花时间思考如何去除潜伏在新实验台和实验室新购设备上的 DNA。我们想出了一些严苛的处理方法。我们用漂白剂清洗整个实验室，因为漂白剂会氧化 DNA。我们在天花板上安装紫外线灯，让它们彻夜亮着，因为紫外线会破坏 DNA 分子。我们为新实验室买了新的试剂，这是全世界第一个致力于古 DNA 研究的“洁净室”（见图 4.1）。这些措施带来了显著的改变，我们的空白提取物不再含有 DNA。而让我高兴的是，我们仍能从一些样本中得到 DNA。但几个月后，空白提取物又出现了 DNA。我很生气。到底发生了什么？我们扔掉了所有试剂，又购买了新的。





图 4.1 奥利瓦和马蒂亚斯在慕尼黑的首个“洁净室”。照片来源：慕尼黑大学。

事情再次好转，但只维持了一段时间。那时我变得很偏执，对保持洁净室的干净充满狂热。我还建立了洁净室工作铁律——这些规矩至今仍在沿用。首先，只有特定的人才能在那里做实验——即我最早的两个研究生，奥利瓦和马蒂亚斯。然后在进入洁净室之前，他们每个人都要

穿上特殊的实验室外套、特殊的鞋，戴上手套、面罩和发网。不过还是有一些污染出现在空白提取物中。沮丧之余，我下了命令：他们一早从家出来后，必须直接进到洁净室。如果他们走到可能存在 PCR 产物的房间，当天将禁止再进入洁净室。所有的化学品必须直接送到洁净室，新购置的设备也直接送去那里。慢慢地，情况开始出现好转。不过，所有新的溶剂和需要的化学品都要经过 PCR 检测，看是否有人类 DNA 的痕迹。丢弃一批批的货是常有的事。对奥利瓦和马蒂亚斯而言，这一切都是繁重的工作。他们加入我的实验室是想研究古人类和灭绝动物，后来却发现自己总是在检查化学品，担心有污染。

但实验室的总体气氛得到了改善，我们的努力开始得到回报。当提取物变得干净，我们可以开始解决其他方法论上的问题了。到目前为止，我们所有的工作都基于软组织，如皮肤和肌肉。但我记得在乌普萨拉时，我得到的 DNA 来自木乃伊样本的软骨。软骨与骨骼并没有很大区别。如果既可以从软组织，也可以从古老的骨骼中提取 DNA，那么显然会增加成功的概率，因为通常远古个体最容易留下的就是骨骼。1991 年，埃里卡·哈格尔贝格（Erika Hagelberg）和牛津大学的 J. B. 克莱格（J. B. Clegg）发表了一篇关于从古人类和动物的骨骼中提取 DNA 的论文。<sup>5</sup> 所以当污染问题得到控制后，马蒂亚斯尝试了许多方法，期望从骨骼中获得 DNA。他把重点放在污染风险小得多的动物上（因为大部分动物的 DNA 很少在我们实验室出现）。有一篇相关研究报告描述了一种微生物 DNA 提取方案；其中依据的基础是：在高浓度盐溶液中，DNA 结合到二氧化硅颗粒（本质上是一颗很细微的玻璃粉）上。然后，为了洗掉样品中许多未知并可能干扰 PCR 的成分，实验人员会彻底

清洗二氧化硅粒子。最后，通过降低盐浓度，DNA 可以从二氧化硅颗粒中释放出来。这个提取方法虽费力，但很有效，是 DNA 提取方法的一次重大进步。

我和马蒂亚斯于 1993 年发表了这个二氧化硅提取方法。我们研究了更新世的马骨，所得的线粒体 DNA 序列表明，我们可以从 2.5 万年前的骨头中提取到 DNA——这是首次有人发表最后一个冰河时期之前的可靠 DNA 序列。<sup>6</sup> 该提取方案经过略微改进，今天仍应用于大多数古 DNA 的提取。这篇论文发表之前，我们遭遇了种种挫折，因此我们在论文开篇便明确指出：该新兴领域“问题重重”。但情况正在慢慢改变。事实上，那时我们并没意识到，马蒂亚斯和奥利瓦为未来几年的研究工作奠定了基础。1994 年，马蒂亚斯得到了首个西伯利亚猛犸象的 DNA 序列，它们分别来自 4 头生活在 5 万多年前到 9700 年前的猛犸象。我们把这项工作成果投到了《自然》，同期发表的还有埃里卡·哈格尔贝格的文章。埃里卡·哈格尔贝格从 2 头猛犸象的骨头中得到了类似的结果。<sup>7</sup> 虽然这些线粒体 DNA 序列很短，但却表明，如果可以得到更多的序列，我们可以开展更详尽的研究。例如，我们发现，4 头猛犸象的 DNA 序列之间有着很多不同。可以想象，此结果不仅可以明确猛犸象和如今健在的 2 个同类物种——亚洲象和非洲象之间的关系，也可追踪更新世晚期和约 4000 年前猛犸象灭绝的历史。我们终于看到了古 DNA 研究的曙光。

这时，我们的 DNA 提取和 PCR 方法也应用到了其他非同寻常的生物材料之上。同校的野生动物学家费利克斯·克瑙尔（Felix Knauer）有一天突然出现在我的办公室，询问关于把我们的 DNA 技术应用到“保护

遗传学”的可能。“保护遗传学”试图用遗传学回答：如何最好地保护濒危物种。费利克斯已经收集到幸存的野生亚平宁棕熊的粪便，这种熊主要生活在阿尔卑斯山的南坡。我邀请费利克斯和其他几个学生，尝试用我们的二氧化硅提取方法和 PCR 技术，从熊粪中提取 DNA。我们发现，我们可以从粪便中扩增得到熊的线粒体 DNA。而在此之前，想要得到野生动物 DNA，要么杀死动物，要么用镇静枪射击，然后抽血。这个过程具有很大的风险，因为动物显然非常不安。现在我们不必打扰熊，便可以研究亚平宁熊与其他欧洲熊种群之间的遗传关系。我们以短文形式将这个研究结果发表在《自然》上。我们还在这篇论文中指出，可以通过熊所吃下的植物提取熊的 DNA，构建其饮食组成。<sup>8</sup> 从此之后，在野外收集排泄物并提取 DNA 便成为野生动物生物学和保护遗传学的普遍研究方法。

在我们煞费苦心地开发方法进行检测和消除污染时，《自然》和《科学》发表的一些华而不实的论文令我们很沮丧。这些文章的作者只做表面工作，却比我们更成功。我们付出艰辛努力却只得到“少量”数万 years 之久的 DNA 序列。我们与他们相比就相形见绌了。这种趋势始于 1990 年，当时我还在伯克利。加州大学欧文分校（UC Irvine）的科学家研究了在爱达荷州克拉克（Clarkia）中新世沉积中发现的亚雷它木兰（*Magnolia latahensis*）树叶，然后发表了已有 1700 万年历史的 DNA 序列。

<sup>9</sup> 这是一项惊人的成就。这么看来，人们可以研究数百万年前的 DNA 演化，甚至回到恐龙时代！但我对此持怀疑态度。1985 年，我在托马斯·林达尔的实验室学习时发现，DNA 片段保存几千年是有可能的，但保存数百万年似乎不可能。在林达尔工作的基础上，艾伦·威尔逊和我

试图推断：在既不太冷也不太热，既不太酸也不太碱，且含水的条件下，DNA 能保存多久。我们得出这样的结论：数万年后（如果情况特殊，则可达数十万年），最后的分子会消失。但谁知道呢？也许爱达荷州的化石岩层非常特别。去德国之前，我勘查了这个采集点。那里的沉积由黑色黏土组成，现在已被推土机移除。撬开黏土块后发现，其中露出了绿色的木兰叶。只是一旦暴露在空气中，木兰叶便迅速变成黑色。我收集了许多树叶，并带到慕尼黑。在我的新实验室中，我试图从叶子中提取 DNA，并发现它们含有许多长的 DNA 片段。但我用 PCR 无法扩增得到植物 DNA。我怀疑这些长 DNA 来自细菌，于是用细菌 DNA 作引物，马上获得成功。显然，细菌已经在黏土中生长。唯一合理的解释是，欧文的植物基因研究团队没有在单独的“洁净室”进行古 DNA 研究，他们扩增得到的是一些污染的 DNA，并以为它们来自叶片化石。1991 年，我和艾伦在一篇论文中就 DNA 的稳定性发表了我们的理论计算<sup>10</sup>，并在另一篇论文中描述了我们从爱达荷植物化石中获取 DNA 的失败尝试。<sup>11</sup>这是个令人悲伤的时刻，因为艾伦一年前患上白血病，此时病情已经非常严重。然而，他还是对这两篇论文做出了重要贡献。那年 7 月，他英年早逝，年仅 56 岁。

我天真地认为，我们的论文指出了从化学角度而言，DNA 保存上百万年时间是不可能的，这会阻止人们寻找超级古老 DNA 的步伐。但是，爱达荷州的植物化石并非事情的终点，而是一个全新研究领域的开端。下一个超级古老 DNA 发现于琥珀之中。数百万年前，树脂从树中渗出，凝固成半透明的金色团块，这就是琥珀。多米尼加共和国的采石场和波罗的海的海岸以及其他地方都发现过大量琥珀。琥珀中常埋藏了



昆虫、树叶，甚至诸如树蛙之类的小动物。这些包裹物常保存着数百万年前生物体的精致细节，所以许多研究者希望，它们的 DNA 也会保存得如此完整。第一篇这样的论文发表于 1992 年。美国自然历史博物馆的一个研究团队在《科学》上公布了包裹在 3000 万年前多米尼加琥珀中的白蚁 DNA 序列。<sup>12</sup> 1993 年，加州理工州立大学（California Polytechnic State University，位于圣路易斯—奥比斯波（San Luis Obispo））的劳尔·卡诺（Raul Cano）领导的实验团队发表了一系列论文，其中包括关于来自黎巴嫩琥珀中 1.35 亿至 1.2 亿年前象鼻虫 DNA 的文章<sup>13</sup>，还有来自 4000 万至 3500 万年前多米尼加琥珀中树叶 DNA 的文章。<sup>14</sup> 后来，卡诺还成立了一家公司，声称从琥珀中得到了 1200 多种生物的 DNA，其中包括 9 种古代的活酵母菌株。让我们暂时把这些古怪言论放在一边，在我看来，不排除 DNA 在琥珀中长期留存的可能，因为琥珀可以保护它们免于遭受水和氧的侵害，毕竟水和氧是最易破坏 DNA 化学结构的两个因素。但是该假设并非意味着数百万年来它们可以不受背景辐射的影响，当然也不能解释：为何我们如此大费周折后，才扩增到了年轻上千倍的 DNA。

等到 1994 年，机会来了。亨德里克·波伊纳（Hendrik Poinar）加入我们实验室。亨德里克是一个好交际的加州人，是乔治·波伊纳（George Poinar）的儿子，而乔治·波伊纳是伯克利的教授，也是一位德高望重的琥珀以及琥珀内含生物方面的专家。亨德里克与劳尔·卡诺发表了一些琥珀内含生物的 DNA 序列，因为亨德里克的父亲拥有全世界最好的琥珀。亨德里克来到慕尼黑，在我们的新洁净室工作，但他无法重复在圣路易斯—奥比斯波的实验。事实上，只要他的空白提取物是干净的，

那么就意味着他没有从琥珀中得到任何 DNA 序列，无论以昆虫还是植物为实验对象。我越来越怀疑，有些人也和我持相同看法。自我 1985 年访问其实验室后，托马斯·林达尔便一直对古 DNA 很感兴趣。1993 年，他在《自然》上发表了一篇颇具影响的关于 DNA 稳定性和衰减的综述。文中有一部分是专门讲古 DNA 的。<sup>15</sup> 如同我和艾伦先前认为的那样，他指出，古 DNA 留存超过数十万年是不可能的。但是他仍对琥珀中的样本抱有希望，而我对琥珀却不抱任何幻想。

托马斯还为超级古 DNA 找到了一个绝佳术语：上古 DNA（antediluvian DNA）。我们喜欢这个词，于是就拿来用了，最后也用成了固定的专业术语。但此番嘲弄当然无法阻止热衷者的脚步。不可避免的事情发生在 1994 年。犹他州杨百翰大学的斯科特·伍德沃德（Scott Woodward）和他的同事们发表了从 8000 万年前的骨碎片中提取的 DNA 序列——这块骨头“可能”来自一条或多条恐龙。<sup>16</sup> 这篇论文发表在《科学》上。作者从骨头碎片中得到了许多不同的线粒体 DNA 序列，在作者看来，其中一些似乎与鸟类、爬行动物以及哺乳动物的亲缘关系同样近。他们认为这些可能是恐龙的 DNA 序列。我认为这个观点有些荒唐可笑。我实验室的博士后汉斯·泽西勒（Hans Zischler）对该领域的发展深感失望。他一丝不苟，甚至有点学究。他决定跟踪这项特殊的研究。我们对犹他研究组所公布的 DNA 序列进行了更为严格的分析，发现相较于鸟类或爬行动物，这些序列似乎更接近哺乳动物的线粒体 DNA，实际上，更接近人类的线粒体 DNA。

然而，这些序列似乎并不是人类的线粒体 DNA。想知道到底是什么，就得多了解一些关于线粒体 DNA 的实质。回想一下，线粒体基因

组位于线粒体中，包含 16500 个核苷酸环状 DNA 分子。在几乎所有的动物细胞中，细胞器都位于细胞核外。这些细胞器以及其中的基因组，最初起源于 20 亿年前进入原始动物细胞的细菌，而这些原始细胞通过劫持细菌产生能量。随着时间的推移，被劫持的细菌将大部分的 DNA 转移到细胞核中，这些 DNA 与染色体基因组的主要部分整合在一起。即使到了现在，在人类的生殖细胞中，当卵细胞和精细胞形成时，线粒体有时会破裂，其 DNA 片段很有可能进入细胞核。如果细胞核中的核基因组正好也有缺口，修复机制会有效识别 DNA 链断裂的末端，并将它们与其他可能存在的 DNA 末端连接起来。因此，有些线粒体 DNA 片段整合到了我们的核基因组中，虽然它们不起任何作用，但能传递给下一代。在我们的细胞核中，每个人都携带数百甚至上千个这种错配的线粒体 DNA 片段，它们都是在过去不同的时间点整合到我们的基因组中的。这些片段与我们真正的线粒体 DNA 有不同程度的相似，但更类似于古线粒体 DNA 序列。它们不发挥任何功能，被视为插入核 DNA 的遗传垃圾，因而它们积累的突变不受限制。汉斯·泽西勒曾在我们实验室研究这种整合到核基因组中的线粒体 DNA。在思考那些假定的恐龙 DNA 时，我们怀疑犹他团队发现的可能就是这样的片段。事实上，鉴于我们遭受人类 DNA 污染实验的经验，我们认为他们发现的很可能就是人类线粒体 DNA 在细胞核中带有特殊变异的片段。我们决定在人类细胞核基因组中寻找他们发表的序列。不过，问题在于，正常人体细胞的 DNA 会同时含有核 DNA 和线粒体 DNA，并且大多数细胞的线粒体中有成百上千的线粒体 DNA，这使得我们很难找到来自线粒体并插入核 DNA 中的线粒体 DNA 片段。这时，生物学帮了大忙。正如第一章指出的，我们没有从父亲那里得到线粒体 DNA，而只从母亲那里通



过卵细胞获得线粒体 DNA。这是因为穿透卵细胞的精子头部不含线粒体，所以如果我们要得到没有线粒体 DNA 的核 DNA，只需获得精子的头部。

我和我的男研究生谈过这事，大家都对这项工作充满热情。一天早上，我们都分头去设法弄到精子。汉斯用离心法小心翼翼地分离出精子头部，然后纯化出精子头部的 DNA，再用与犹他研究组相同的引物做 PCR。正如预期的那样，他获得了许多核线粒体 DNA 片段序列，然后筛选出与犹他团队相似的“恐龙”序列。事实上，我们发现了两条与已公布序列几乎相同的序列。这意味着，犹他团队测到的是一些跑到人类核基因组中的人类线粒体 DNA 序列，而非恐龙的 DNA 序列。由于这些片段很久之前便已离开人类线粒体基因组，且发生了很多变异，以至于它们看起来不像是人类的线粒体 DNA，但仍与哺乳动物、鸟类和爬行动物的线粒体 DNA 相似。在给《科学》写“技术评论”<sup>17</sup>的时候，我不禁略带戏谑地指出，我们之所以能在我们的实验室中用我们自己的 DNA 得到与犹他非常相似的 DNA 序列，有以下三种可能：第一，我们的实验室夹杂了恐龙 DNA 的污染，不过我认为这不可能。第二，在 6500 万年前，恐龙在灭绝之前与早期的哺乳动物杂交，这也不可能。第三种（也是最合理的）情况是，恐龙实验中出现了人类 DNA 的污染。《科学》把我们的评论与其他两组评论一起刊发，那两篇评论也都指出了对 DNA 序列的比较存在不足。迫于这些评论所带来的压力，犹他团队后来宣称，他们得到的线粒体 DNA 序列看起来像是鸟类祖先的。

这篇评论写起来很有趣，但略带苦涩，因为像犹他团队这样的研究仍时不时地出现在古 DNA 领域。引人注目但结果可疑的问题仍然困扰

着今天的古 DNA 研究。正如我的学生和博士后经常对我说的，PCR 很容易产生稀奇古怪的结果，但难以证明这些结果是正确的。然而，一旦公布结果，我们就更难证明它是错误的，也很难解释污染来源。就这个例子而言，我们成功了，但是我们付出了努力，做了大量工作，但并未向前推进手头的研究。直到今天，人们还不清楚发表在《自然》和《科学》上的琥珀序列是从哪里来的。我认为，只要经过充分研究，一定可以找到污染来源，不过我觉得我们已经做得足够多了。正如一位学生所说的，“别再扮演 PCR 警察了”。自此，我们决定忽略那些我们认为是错误的报告，专注于自己的工作。我们觉得，自己对该领域最大的贡献是从数万年前的老旧样本中得到 DNA，建立了证明结果的真实性和正确性的方法。由于现代人类的 DNA 隐藏得很深，且无处不在，要从古老人类的遗骸中得到 DNA 非常困难，但也并非不可能。所以纵使很痛苦，我还是需要暂时忘记人类历史，把注意力转移到古动物研究上，毕竟我是动物学系的教授。我决定专心研究灭绝动物与其现代亲属的关系。

---

①希特勒于 1932 年创立的武装组织。

## 第五章 人类受挫

19 世纪 30 年代，在南美洲远征采集的查尔斯·达尔文对化石很着迷，但对化石中存有多种大型食草哺乳动物的遗骸深感困惑：这些生物看起来比目前居住在该地区的任何动物都大得多。除了收集可以捕捉到的动物和鸟类样本，达尔文还收集了一些化石并送回英国，其中包括一个发现于阿根廷海岸悬崖、饱受海水侵蚀的大型下颌骨。解剖学家理查德·欧文（Richard Owen）分析了这个下颌骨，认为这属于一头如河马般大小的大地懒，并称其为达尔文磨齿兽（*Mylodon darwini*）（见图 5.1）。关于如此奇怪的大型食草动物，更有趣的想法是这种动物仍可能存活于世，生活在巴塔哥尼亚（Patagonia）的某个荒野上。1990 年，有人似乎发现了地懒的新鲜粪便和皮肤残留物。这项轰动一时的发现促使赫斯基思·普里查德（Hesketh Prichard）的探险队展开找寻这种神奇动物的旅程。在巴塔哥尼亚，经过 2000 余英里<sup>①</sup>的长途跋涉，普里查德认为“没有找到任何可以证明磨齿兽仍然幸存于世的证据”。<sup>1</sup>这当然是有原因的：大约在 1 万年前的最后一次冰河时期，磨齿兽便已灭绝。



图 5.1 地懒骨架的重构图。图片来源：维基百科。

南美洲现今存活的两趾和三趾树懒，体重仅有 10~20 磅<sup>②</sup>。与磨齿兽相比，它们不算太大。但与磨齿兽不同的是，两趾和三趾树懒生活在树上。不过对于树栖哺乳动物而言，它们的体型还是足够大。它们在树上并不敏捷，且喜欢下到地面解决排便等日常琐事。从演化角度来看，它们似乎是近期才适应树栖生活的。不过有一个大疑问：树懒的祖先是太优雅地一次性适应了树栖的生活方式，还是这两种树懒分两次独立适应树栖的生活？也就是说，过去住在地上的树懒至少分两次才分别到树上生活？如果类似的适应过程独立地发生了一次以上，也就是说历史重演，这就说明动物适应生态挑战的方法有限。两个或更多不相关的生物，独立演化出类似的行为或体形，每个这样的趋同案例，均证明演

化遵循一定规则，并且这些例子有助于演绎演化规则的运行。我们在苏黎世和伯克利研究的袋狼便是一个例子。树懒跟袋狼一样，如果我们能够阐明达尔文的灭绝大地懒与现今的两趾和三趾树懒之间的亲缘关系，便可以判断它们之间是否已经发生过趋同演化。

我参观了伦敦的自然历史博物馆，并与和蔼的馆员安德鲁·柯伦特（Andrew Currant）一起共度时光。他负责管理第四纪哺乳动物的收藏，也是古哺乳动物方面的专家，身材与更新世巨大的哺乳动物很像。他向我展示了一些达尔文带回的骨头化石，并让我从他们收藏的两块巴塔哥尼亚磨齿兽的骨头上各切一小块作为样品。我还参观了位于纽约的美国自然历史博物馆，并取得了一些可供研究的样品。但在安德鲁的博物馆，我亲身体会到我们所研究的古动物标本是多么容易受到污染。当我和安德鲁一起检查树懒骨头的时候，我问他这些样本是否已经涂了亮光漆。让我惊讶的是，他直接拿起一块骨头舔了一下，解释道：“没有，这些骨头没做任何处理。”如果骨头涂了亮光漆，它不会吸收唾液；相反，未经处理的骨头会很好地吸收唾液，所以有些黏舌头。我吓了一跳，这百余年来，不知道我们从博物馆取来研究的那些骨头已经像这样被测试过多少次。

我把样品送回慕尼黑之后，马蒂亚斯·赫斯用娴熟的技术处理它们。一直以来我都坚持首先从技术层面着手。我对树懒的兴趣主要在于如何得到古 DNA。马蒂亚斯用一个粗略的方法估算了能从磨齿兽中提取到的 DNA 总含量，并大致分析了它们与现代树懒 DNA 的相似程度。结果，在我们质量上乘的磨齿兽骨提取物中，只有约 0.1% 的 DNA 来自动物本身，其余 DNA 来自那些在树懒死后附生在其骨头上的其他生物。这种情况在我们已研究的许多古物残骸中很有代表性。

针对线粒体 DNA 片段，马蒂亚斯设法扩增较短的重叠片段，用 PCR 重建一段超过 1000 个核苷酸的磨齿兽线粒体 DNA。他还测定了现代树懒样本的同一序列，并与磨齿兽的线粒体 DNA 进行比较。他发现后腿站起来后高达 10 英尺<sup>③</sup>的大地懒，与现代两趾树懒的关系比和三趾树懒的关系更为密切。这一点非常重要。因为如果两趾和三趾树懒彼此更为密切相关，而与磨齿兽亲缘关系更远（这是当时大多数科学家的看法），那就说明两趾和三趾树懒拥有共同的树栖祖先。我们的结果表明，树懒至少经历了两次演化，才变成现在体型较小、大部分时间生活在树上的样子（见图 5.2）。

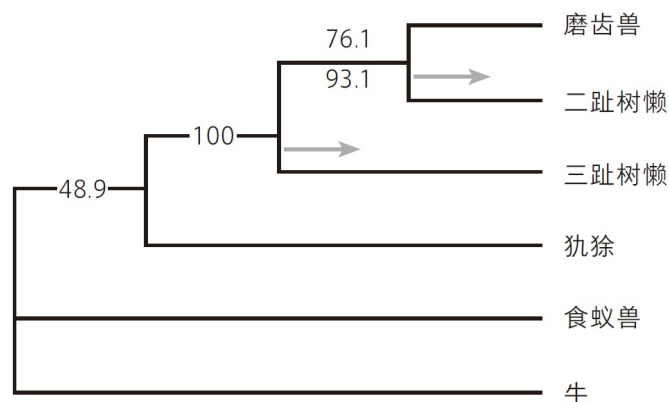


图 5.2 树状演化图表明磨齿兽与两趾树懒的亲缘关系比和三趾树懒的关系更近。这表明在树懒的历史上，居于树上的事件至少发生过两次。来自 Matthias Höss et al., "Molecular phylogeny of the extinct ground sloth *Mylodon darwini*," *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93,181 - 185(1996)。

袋狼和树懒这两个趋同演化的例子让我深信，就表明物种之间的关系而言，形态特征并不是可信的指标。只要环境改变给生活方式的改变



带来压力，几乎所有动物的身体形状或行为均可独立演化。对我而言，DNA 序列为正确判断物种亲缘关系的远近提供了更为行之有效的办法。随着时间的推移，DNA 序列可以累积成百上千个突变，每个突变是独立发生的，且大多数突变并不影响一个生物的外观或行为。相较之下，形态特征的变化程度能有迹可循，主要因为它们攸关生物的生存，并且不同特征的变化（如各种骨头）彼此之间相互关联。由于可以积累大量独立且随机变化的数据，与形态特征相比，以 DNA 序列为材料可以重建更可靠的亲缘关系图谱。事实上，与形态特征不同的是，DNA 序列中积累的差异个数可以推导出共同祖先开始产生分支的时间，因为至少在同一类动物中，这些差异的发生大致遵循一定的时间函数。

马蒂亚斯用这样一个“分子钟”方法，计算树懒、犰狳和食蚁兽线粒体 DNA 中积累的核苷酸差异和可能的突变数目。他发现这类动物十分古老，大约在 6500 万年前恐龙灭绝之前，它们便开始分化。这样的演化时间表也适用于其他一些的哺乳动物以及鸟类。现在的很多动物，它们的祖先在恐龙统治地球时就已存在。地球上曾经有多种多样的地懒，但如今只剩下三种树懒。在我们发现现今的三种树懒并没有共同祖先之前，很多研究认为树栖式树懒可能共有某些未知但重要的生理适应能力，这使得它们哪怕是面对最后一次冰河时期的气候变化，也生存了下来。但如果它们没有共同的祖先，这种说法似乎就不成立了。更合理的解释是，它们生存下来的原因在于：生活在树上。我们在文末推测，生活在树上可能有助于树懒在人类到来后仍得以幸存，因为人类似乎已经将居于地上且行动迟缓的树懒猎杀灭绝了。<sup>2</sup> 究竟是生态因素，还是人为过度捕猎导致地懒这样的美洲大型动物在约 1 万年前灭绝？这些争论还

在继续，我们很高兴古 DNA 可以为解开这类谜题献力献策。我们已经证明，可从几千年前的动物身上得到可靠的 DNA 序列，而这些 DNA 序列能提供足够的信息，为研究动物演化提供新的视角。

到了 20 世纪 90 年代中期，古 DNA 研究领域多少已经发展平稳。许多研究人员已经开始意识到什么是可能的，什么是不可能的。死后立即经过干燥处理的动物皮肤和其他部位可用来进行常规的 DNA 提取，我们之前在伯克利对更格卢鼠的研究就已证明了这点。对囊地鼠、兔以及许多其他动物的研究也相继出现。20 世纪 90 年代，一些大型动物博物馆建立了分子实验室，专门研究其旧藏样品和特意收藏的新样品的 DNA。华盛顿哥伦比亚特区的史密森学会，以及伦敦的自然历史博物馆率先而行，其他博物馆纷纷效仿。同样，法医科学家分析了他们多年前收集到的证据，并从中提取和扩增 DNA。法院为此也取得了长足进步：基于遗传证据，推翻了含冤入狱者的定罪，确定遗骸并捉拿真正的罪犯。在慕尼黑的头几年令人沮丧，当其他人在《科学》和《自然》发表荒谬的数百万年的 DNA 序列时，我和我的团队一直为污染和其他方法上的问题而头疼不已。不过如今取而代之的是一种满足感，一切都值得。该领域已经建立起来，是时候回到人类遗骸这个旧的挑战上了。

如我之前提到的，现今人类 DNA 污染实验的方式多种多样。伦敦的馆员用舌头舔树懒骨头就是尤为明显的例子，灰尘、劣质试剂以及其他许多因素也都是问题。对我来说，人类历史是终极目标。问题是，虽有千难万险，我们是否仍可以找到前进的方法？

奥利瓦·汉特终其一生都致力研究这个问题。奥利瓦热心如慈母，但是对自己的工作要求很严格。我觉得对于她的工作来说，这是一种非常优秀的特质。她处理的问题与马蒂亚斯在树懒工作中碰到的相同。除



此外，她还担心落于试管上的零散微尘，而试管里正保存着古人类骨头提取物。如果没有附着微尘的空白提取物与骨提取物作对照，她几乎无法判定她得到的序列是来自骨头还是来自污染的微尘。为此，我们决定让奥利瓦研究北美原住民的遗骸，其线粒体 DNA 包含某些没有在欧洲人中出现过的特殊变异。虽然我不太喜欢做那些只有当结果与预期相一致时才算可靠的实验，但这似乎是我们能够可靠得到古人类 DNA 序列的少数方法之一。因此奥利瓦开始着手研究来自美国西南部的骨架和干燥的遗骸，它们有大约 600 年历史。她为此心力交瘁，一遍又一遍地重复提取、检测结果的可重复性，而此时恰好出现了一个千载难逢的绝佳机会。

1991 年 9 月，两个德国徒步旅行者在奥地利和意大利的边境，浩斯拉伯克（Hauslabjoch）附近的奥策尔（Oetztal）的阿尔卑斯山上发现了一具木乃伊。他们和当局联络，认为这是一具现代人的尸体，也许是一名战争受害者，又或者是一名不幸在暴风雪中迷失方向的徒步旅行者。但人们把这具尸体从冰中移出后发现，他身上残留的衣物和器具明确表明，他不是现代的士兵或旅行者，相反，他是在大约 5300 年前死在阿尔卑斯山上的铜器时代人类。我通过新闻了解到，奥地利和意大利政府都声称此木乃伊是在本国境内发现的，发现者和政府官员之间就奖金问题亦有颇多争议。奥地利因斯布鲁克大学病理学系负责保管这具冰冻尸体。为免外人打扰，小心看守它的人也困扰重重。总之，它似乎造成了法律和公众的混乱。因此，当 1993 年一名因斯布鲁克的教授与我接洽，询问我们是否想分析冰人奥茨（Oetzi，以其被发现的山谷命名）的 DNA 时，我颇为惊讶。我们认为，这具已经被持续冻结超过 5000 年的身体，应该比任何埃及木乃伊或北美洲的骨头都保存得更好。所以我们

决定尝试一下。

奥利瓦和我去了因斯布鲁克。病理学家从奥茨的左臀处取出了 8 小块样本给我们。因为一开始并不知道这是一具古老且独特的尸体，所以人们从阿尔卑斯山的冰雪中取出它时，用大锤砸坏了奥茨的左臀。回到慕尼黑后，奥利瓦便开始提取和扩增该尸体的线粒体 DNA。当她得到很好的 PCR 产物时，我们都很高兴。但她测序后发现，无法解释得到的序列。许多位置上都存在好几个不同的核苷酸。为了解决这个问题，她又用了我以前在乌普萨拉用过的老方法：克隆每个 PCR 产物，然后对这几个克隆进行测序。由于每个克隆均来自 PCR 扩增的一段原始 DNA 片段，所以她知道：如果所有原始 DNA 片段均携带相同的核苷酸序列，那么它们就来自同一个个体；如果它们携带不同的核苷酸序列，那么就来自不同的个体。结果表明是后者。事实上，不同的样品还混杂了不同的 DNA 序列。这令我们抓狂。即便不是所有的线粒体 DNA，其中大部分仍来自发现冰人后处理他的那些人。我们该如何判断哪一个线粒体序列来自冰人呢？毕竟，从演化角度而言，他生活的时代离我们并不太远，他的一些线粒体 DNA 无疑会与当今欧洲人的 DNA 相似或相同。而自冰人被发现后，许多欧洲人已经接触过他了。

幸运的是，我们在因斯布鲁克获得的两个样本足够大，可以去除表面的组织，并从样本内部未被接触的部分提取相关物质。我们希望即便有各种污染，也只存在于样本内部的表面。这样做起了点作用，但很有限。奥利瓦在 6 个位点上发现了混合序列，这表明不同版本的线粒体 DNA 变异数目变少了，只来自三四个个体。但这些序列无法正好归为三四群相同的序列。奥利瓦发现，这 6 个位点的变化在分子中是混乱的，特别是在某些序列中，这些位点变动很大。这一定是在伯克利曾描述

过的“跳跃式 PCR”。聚合酶不会持续地复制一个 DNA 片段，而是将 DNA 片段连在一起形成新的组合。这种杂乱的 DNA 混合序列是否可以分开，以便我们确定这些序列中哪些（如果有）是来自冰人的？

我们认为，跳跃现象主要发生在扩增长 DNA 片段时。扩增短片段时就不易发生跳跃现象，因为短片段更易以完整的形式保存于组织中，而长片段更容易与分子或污染物交缠在一起。所以奥利瓦做了极短片段的 PCR。这的确很有帮助。只要她扩增小于 150 个核苷酸的片段，不仅不会出现混乱的序列，而且所有的克隆几乎都有相同的序列。前景愈发清晰。我们的提取物中含有大量降解成小片段的线粒体 DNA 序列，同样包含少数来自两个或更多个体，但片段很长的线粒体 DNA 序列。我们认为，数量多且降解严重的 DNA 更可能来自冰人，而其他数量少但降解不严重的 DNA 很可能来自污染冰人的现代人。

奥利瓦扩增每个短片段至少两次，然后对它们进行克隆，并测序每个扩增产物的几个克隆。最终，奥利瓦重建了冰人活着时可能携带的线粒体 DNA 序列。她通过得到的重叠片段，确定了一个略超过 300 个核苷酸的序列。与通常作为参考序列的现代欧洲人 DNA 序列相比，冰人的线粒体 DNA 序列只有两个不同，而其他相同的序列在如今的欧洲人中很常见。这并非可怕的意外。从人类 80~90 年的期望寿命来看，5300 年是一段很长的时间，差不多有 250 代。然而，从演化角度来看，5300 年其实很短暂。除非发生重大灾害，如流行病等杀死大量的人口或发生重大的人口更替的情况，我们的基因在 250 代里不会有太多改变。事实上，我和实验室同仁预测，自铜器时代以来，我们所研究的那个片段最多只发生了一个变异。

不过在发表结果之前，我们面临另一道障碍：由于该领域之前出现

了许多不可靠的结果，令人沮丧，所以我们定下规矩：重要的或意料之外的结果应由另一个实验室再重现一次。就生物学而言，我们从冰人上得到的序列并非意料之外，但它的确将引发关注，因此这是个告诉大家如何严谨开展实验的大好机会。我们决定把未使用的另一个组织样本送到牛津大学。在那里，遗传学家布赖恩·赛克斯（Bryan Sykes）有意助我们一臂之力。在赛克斯的早期职业生涯中，他一直研究结缔组织疾病，后来转向研究人类线粒体 DNA 和古线粒体 DNA 的变异。赛克斯的学生提取并扩增了我们得到的序列片段，然后将结果报回给我们。他们的结果与奥利瓦的一样，于是我们在《科学》发表了这个发现。<sup>3</sup>

虽然这在当时很成功，我却觉得此番经历主要显示了从事古人类遗骸研究有多么艰难。冰人已被冻结，因此可以预计它被保存得十分完好；此外，它是于两年前被发现的，所以并没有太多人有机会污染它。不过我们还是遇到了难以解决的不同序列混合在一起的问题。我们的成功只能归功于奥利瓦的耐心和毅力，以及我们对正确序列的推断，这种推断必须建立在一种假设上，即组织内有长短不同的两群分子。任何近代人类演化研究，都需要研究大量群体的许多个体。而这些个体的 DNA 可能全保存在骨骼中，这想想都可怕。

乐观地看，我们已经积累了大量与人类样本材料打交道的经验，也能更好地评估其中的困难。借此之机，奥利瓦回头重新研究美国原住民的遗骸。正如我们所料，这并不容易。我的朋友瑞克·沃德帮我们从美国西南部的亚利桑那州取得了 10 个约有 600 年历史的木乃伊样品。不出意外，结果与冰人的分析结果一样令人头疼。针对其中的 9 个样品，奥利瓦要么扩增不到任何东西，要么发现 DNA 序列混乱，根本无法确

定它们是否是样品本身的 DNA。只有一个样品能进行短片段扩增。通过测序重复扩增得到的许多克隆，她发现此样品中含有较多分子，这些分子来自一个线粒体 DNA，其序列与现代美国原住民的线粒体 DNA 序列类似。怀揣着些许挫败，我们于 1996 年发表了描述奥利瓦研究结果的论文。在那篇论文的摘要中，我们写道：“这些结果表明，为确保古人类遗骸 DNA 序列扩增真实有效，我们需要投入比平时更多的实验工作。”<sup>4</sup> 这显然也含蓄地批评了其他从事古人类遗骸研究的人的工作。

尽管奥利瓦拼尽全力，我还是决定放弃所有关于古人类遗骸的研究。尽管其他实验室仍然继续发表结果，但我觉得，大部分都不可靠。这种情况非常令人唏嘘。<sup>5</sup> 1986 年，我放弃了看起来十分有前途的医学研究职业生涯，因为我想引进一种新颖且准确的方法来研究埃及和其他地方的人类历史；到了 1996 年，我已经建立起可靠的方法，把动物博物馆转变成名副其实的基因库，并使猛犸象、地懒、祖马以及其他末次冰期的动物研究成为可能。一切顺心如意，但那不是我的心之所向。我担心我会有悖初心，变成一个动物学家。

我并非每天都这么折磨自己，但每当考虑未来之路时，我总感到万分沮丧。我想阐明人类历史，但研究古人类几乎不可能，因为在大多数情况下，古人类 DNA 无法与现今人类的区分开来。但过了一阵子我认识到，相对于研究铜器时代人类或古埃及木乃伊的 DNA，我或许可以做一些更有助于理解人类历史、更为相关的研究。也许我可以研究欧洲的另一种人：尼安德特人，他们在冰人远未出现之时就已存在。

转而研究尼安德特人似乎很奇怪，毕竟我之前刚信誓旦旦地说不再从事古人类研究。但对我来说至关重要的是，他们的 DNA 序列可能与

现代人类的不同。不仅仅因为他们生活在 3 万多年前，还因为他们有着与我们不同的悠久历史。一些古生物学家估计，大约在 30 万年前，尼安德特人与现今人类拥有共同的祖先，但有人说两者分属不同的物种。在解剖学上，尼安德特人与现代人类非常不同，也与大约同时期生活在欧洲其他地方的早期现代人类不同。然而，就演化史而言，尼安德特人是最接近于当今所有人类的近亲。研究我们与尼安德特人在遗传上有何不同，将有助于我们寻找是什么让当今人类的先祖与地球上的其他生物分开。总的来说，我们将研究人类历史上最基本的部分——现代人类的生物起源，所有现代人类的直接祖先。这样的研究可以清晰地告诉我们，尼安德特人与我们有何关系。对我来说，尼安德特人的 DNA 似乎是我能想象到的最酷的东西。而且很幸运，我身处德国，就在尼安德谷所在的国家。首个尼安德特人就是在尼安德谷发现的，并因这个山谷而得名。我迫切地想联系存放尼安德特人模式标本<sup>④</sup>的波恩博物馆。我不知道那里的馆员是否愿意给我一点样品。毕竟，这种模式标本被很多人称为“最著名的德国人”（也许是为了忘记德国 20 世纪历史的某些方面），可以说是非官方的国家宝藏。

我为此担心了数月。我非常清楚与博物馆馆员打交道有多么棘手：他们一方面接受重托，承载着为后人保存珍贵标本的艰巨任务，另一方面还要利用标本推进研究。在某些情况下我发现，他们认为他们的主要角色是行使权力，拒绝他人接触标本，即便因此获得的知识价值或许远超保存这小块骨头。如果用错误的方法与这种馆员打交道，他们会拒绝，然后因为人人都熟知的面子问题，覆水难收。正当我为此烦恼时，有一天我接到了一个从波恩打来的电话，那是拉尔夫·施米茨打来的，他

是一名年轻的考古学家，与波恩博物馆的馆员一道负责尼安德特人的模式标本。他问我是否记得数年前我们曾有过一次交流。

我想起了 1992 年，他曾问我从尼安德特人中成功提取 DNA 的机会有多大。一如之前与许多其他考古学家和博物馆员的对话，我把这事给忘了。不过现在我想起来了。当时我并不知道答案。我下意识地想稍微昧着良心说成功的机会还是很大的，那样他们可能会分一些尼安德特人骨给我，但是我旋即意识到，实话实说才是正道。我稍稍犹豫了一会儿说：在我看来，可能有 5% 的成功机会。拉尔夫向我表示感谢，之后我再也没听到过他的消息。

现在，将近 4 年之后，拉尔夫打电话告诉我们，可以得到一块尼安德谷出土的尼安德特人骨。我们事后得知（拉尔夫告诉我的），那时也有其他人联系博物馆索取样品，说他们肯定可以从标本中得到可用的 DNA。博物馆慎重考虑，征求了其他实验室的意见，最后让拉尔夫和我联系。不仅因为我们记录良好，还因为我们诚实地表示希望渺茫，这使得拉尔夫和博物馆相信，我们将是最好的合作伙伴。他们并不是我所担心的从中作梗的博物馆员，我很高兴。

接下来的几周，我们与博物馆讨论将从骨骼的哪个部分取样，能得到多少骨头样品。总的说来，大约有一半的骨头看起来是男性的。我们的经验告诉我们，要想成功，最好从密质骨上取样，比如手臂或腿骨的部分或牙根，而如肋骨等带有大骨髓腔的薄骨则不合适。最终我们同意取一小块右上臂骨，它没有古生物学家感兴趣的突起和其他特征，因为古生物学家要用这些突起和特征来研究肌肉如何与骨头相连。我们也很清楚自己不会被允许动手切样本。拉尔夫和同事来慕尼黑拜访我们。我们给了他们无菌锯、防护服、消毒手套以及盛放样品的容器，然后他们



回去了。最后，我很庆幸没有亲自锯尼安德特人的骨头。因为面对如此标志性的化石，我很可能会太过谨小慎微，只切下非常小的一块骨头而导致实验无法成功。收到样品时，我对其大小印象深刻：3.5 克看起来保存非常完好的白骨（见图 5.3）。拉尔夫告诉我们，当他们锯开骨头时，不寻常的骨头烧焦的味道传遍整个房间。我们相信，这是一个好迹象，这意味着有胶原蛋白（构成了骨基质的蛋白质）保存下来。带着畏惧和不安，我拿着带有尼安德特人标本块的塑料袋走向我的研究生马蒂亚斯·克林斯。他曾花了一年多时间试图从埃及木乃伊中提取 DNA，然而徒劳无果。我要求他用我们最新且最好的方法研究这块骨头。

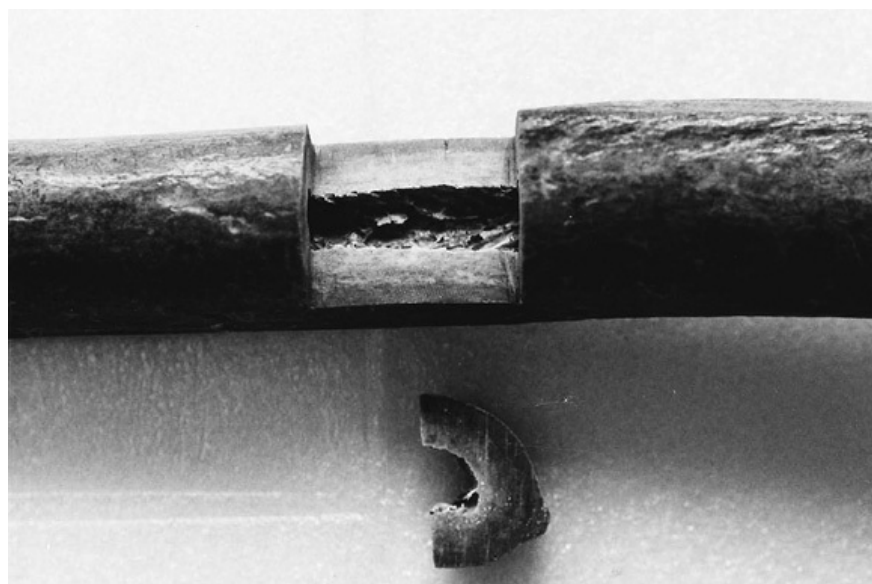


图 5.3 尼安德特人模式标本的右上臂骨，由拉尔夫·施米茨于 1996 年取得。照片来源：拉尔夫·施米茨，波恩兰德斯博物馆。

---

①1 英里≈1.609 千米。

②1 磅≈453.6 克。



③1 英尺 $\approx$ 0.3048 米。

④type specimen, 作为规定的典型标本。

## 第六章 联络克罗地亚

在我们发表尼安德特人线粒体 DNA 序列后的那些日子里，我一直在思考是什么引导我们走到了这一步。自从 16 年前第一次从超市买来的牛肝中提取 DNA，我已在这条道上走了很久。现在，也是第一次，我们使用古 DNA 来阐明一些关于人类历史崭新且意义深远的事情。我们已经知道，尼安德特人原型标本<sup>①</sup>中的线粒体 DNA 与现今人类的非常不同，并且在其灭绝之前，他们或者他们的亲属均未将线粒体 DNA 遗传给现代人类。此项成就需要付出多年的艰辛工作，必须发展出从很早前死亡的个体中可靠地获得 DNA 序列的技术。现在，我这里已经拥有这些技术，还有一个敬业的团队愿意尝试新东西。但是最大的问题是，我们该往哪个方向努力呢？

当务之急：确定其他尼安德特人的线粒体 DNA 序列。我们只研究了一个个体，而其他尼安德特人可能携带与尼安德山谷的尼安德特人非常不同的线粒体基因组，甚至还可能携带与现代人类相似的线粒体基因组。从其他尼安德特人中得到的线粒体 DNA 序列，也将反映尼安德特人自身的部分遗传史。比如，现今人类的线粒体 DNA 遗传变异相对较少，如果尼安德特人也如此，那就表明他们起源于规模很小的群体，之后再在此基础上逐渐壮大。相反，如果他们的线粒体 DNA 变异和类人

猿那样多，那就表明历史上他们的人口数量从未减少过。他们的人口数量不会像现代人类那样大幅度波动。从尼安德山谷那标志性的样本上取得成功之后，马蒂亚斯·克林斯渴望乘胜追击，对于检查其他尼安德特人标本非常感兴趣。现在的主要问题是，获取保存足够完好的化石，以便我们开展工作。

关于我们为何能在尼安德山谷的模式标本中取得成功，我想了很多。我发现它出土于石灰岩洞穴，这点可能至关重要。托马斯·林达尔曾告诉我，酸性条件会引起 DNA 解链，这就是无法从欧洲北部酸性沼泽中发现的青铜时代的遗骸中取得任何 DNA 的原因。但流过石灰岩的水会变成弱碱性，所以我觉得应该把精力集中在出土自石灰岩洞穴的尼安德特人遗骸上。

不幸的是，我在学校时从未关注过欧洲的地质特征。但我想起了 1986 年在萨格勒布（今克罗地亚首都，那时属于南斯拉夫）参加的一次人类学会议。会议期间，我们去克拉皮纳和凡迪亚短期旅行，这两个地方的洞穴均出土过大量尼安德特人骨。我快速查阅文献，确定克拉皮纳和凡迪亚都是石灰岩溶洞，这个结果让我觉得大有希望。幸运的是，洞穴中同时发现了大量的动物骨头，特别是洞熊骨头。洞熊是一种大型食草动物，如尼安德特人一样，在大约 3 万年前灭绝。洞穴中有很多它们的骨头，就周围情况来看，它们死于冬眠之时。我很高兴洞穴中同时存在许多洞熊骨头，因为它们可以让我们很方便地确认洞穴中是否留存有 DNA。如果我们能证明它们的骨头中有 DNA，就可以很好地说服犹豫不决的馆员，同意我们在发现于同一个洞穴中的、更为宝贵的尼安德特人遗骸上进行尝试。我决定着眼于洞熊的历史，尤其是巴尔干的洞熊。

最大的尼安德特人收藏位于克罗地亚北部的克拉皮纳。自 1899 开

始，那里的古生物学家德拉古廷·哥加洛维克-克兰贝格尔（Dragutin Gorjanović-Kramberger）发现了分属 75 个尼安德特人的 800 多块骨头，是目前尼安德特人最丰富的发掘地。这些骨头如今存放在萨格勒布中世纪中心的自然历史博物馆。另一发掘地是克罗地亚西北部的凡迪亚洞穴（见图 6.1），由另一个克罗地亚的古生物学家米尔科·梅尔兹（Mirko Malcz）于 20 世纪 70 年代末至 80 年代初发掘。他发现了一些尼安德特人的骨头碎片，但没有发现像克拉皮纳那样令人瞩目的头盖骨。梅尔兹还发现了大量洞熊骨头。他发现得到的样本存放于萨格勒布的第四纪古生物和地质研究所（Institute for Quaternary Paleontology and Geology），该研究所隶属克罗地亚科学和艺术学院（Croatian Academy of Sciences and Arts）。我决定去拜访研究所和自然历史博物馆。1999 年 8 月，我抵达了萨格勒布。



图 6.1 克罗地亚的凡迪亚洞穴。照片来源：约翰内斯·克劳泽（Johannes Krause），马普演化人类学研究所。

克拉皮纳的尼安德特人收藏令我印象极其深刻，但我对其潜在的 DNA 研究价值持怀疑态度。因为这些骨头至少有 12 万年的历史，比我们曾经获得 DNA 的所有样品都要古老得多。凡迪亚的收藏看起来更有希望。首先，它年岁较新。挖掘凡迪亚时，好几个岩层均出土了尼安德特人遗骸，最上层也就是最新的岩层具有 3 万~4 万年历史，这其中的尼安德特人也是最年轻的。凡迪亚收藏的另一个令人兴奋之处：凡迪亚收藏的古洞熊骨太多太多。根据骨类型和出土的地层，它们被分别放置在无数个纸袋中，然后存放在第四纪研究所湿热的地下室里。纸袋中有些装着满满的肋骨，有些装着满满的椎骨，有些是长的骨头以及足骨。这简直是古 DNA 的金矿。

负责凡迪亚收藏的是一位上了年纪的妇人，马娅·保诺维奇（Maja P auновиć）。她在这个研究所工作，既没有公开展览，也缺乏开展研究的设备。她很友善，但较为阴郁，无疑意识到了科学已悄然从自己身边溜走。我和马娅待了 3 天，一起检查这些骨头。她给了我一些出土自凡迪亚不同岩层的洞熊骨，以及 15 个尼安德特人骨的少量样品。这正是我们下一步探索尼安德特人遗传变异所需要的。当我飞回慕尼黑时，我对未来的进展很有信心。

在此期间，马蒂亚斯·克林斯从尼安德特人模式标本中测出线粒体基因组另一区域的序列。结果证实，该标本的线粒体 DNA 与现代人类线粒体 DNA 在大约 50 万年前共有同一个祖先。这当然是我们预料之中的结果。但相对于之前的首个尼安德特人序列所带来的高昂情绪，此消息就有些乏味了。毫不意外，得知我从马娅那带回 15 个尼安德特人骨样品之后，马蒂亚斯·克林斯便急于投身其中。

我们首先分析了氨基酸的保存状态，因为氨基酸是构筑蛋白质的基

石。用来分析氨基酸保存状态的样品比提取 DNA 的样品小很多。先前我们已经知道，如果不能找到表明样品中含有胶原蛋白的氨基酸（蛋白质主要在骨骼中），并且如果活细胞中合成蛋白质的大部分氨基酸并没有以化学形式留存下来，那么我们得到 DNA 的机会就很渺茫，也就没有必要毁掉大块的骨头来尝试提取。15 个骨头样品中有 7 个看起来很有希望，其中有一个样品特别突出。我们从这块骨头中取出一小块送去做碳测年。结果显示，它已有 4.2 万年的历史。马蒂亚斯提取了 5 次 DNA，并且扩增了他从模式标本中得到的两个线粒体片段。这个结果不错。在我的坚持下，他测序了数百个克隆，努力确保从不同的提取物中观察到的每一个位点至少经过两次扩增，这样可以确保每条 DNA 是完全独立的。

2000 年 3 月，当马蒂亚斯还在研究这些样品时，《自然》上出现了一篇令我们大吃一惊的论文。英国有一组研究人员已经测序了在北高加索玛兹梅斯卡亚（Mezmaiskaya）洞穴出土的尼安德特人线粒体 DNA。<sup>1</sup> 他们并没有采用我们推荐的任何确保序列正确的技术方法。比如，他们没有克隆 PCR 产物。尽管如此，他们发现的 DNA 序列与我们发现的尼安德谷的模式标本序列几乎一致。所以，几乎快要完成序列的马蒂亚斯很是失望。他深受打击，因为没能发表世界上第二篇关于尼安德特人线粒体 DNA 序列的论文。他的缓慢进展缘于我一直坚持执行所有的预防措施和谨慎严查。我同情他，但也很高兴，因为我们开创研究的尼安德谷序列已经被另一独立组研究证实。然而，我不太同意《自然》同事发表的那篇评论。那篇评论称：这第二个尼安德特人序列比第一个“更为重要”，因为它表明第一个序列是对的。我不予理会，认为这是《

自然》杂志没能刊登首篇尼安德特人序列的酸葡萄心理。

马蒂亚斯得到了一个安慰奖。第二个尼安德特人 DNA 序列不只印证了我们 1997 年发表在《细胞》上的论文，还使我们知道了 3 个尼安德特人序列，包括马蒂亚斯从凡迪亚样品中得到的序列。或许这 3 个序列可以（尽管只是猜想）说明一些关于尼安德特人遗传变异的情况。遗传理论认为，如果有 3 个序列，那么从该群体的线粒体 DNA 图谱中抽取最深分支的概率为 50%。在这 3 个尼安德特人的 DNA 序列中，马蒂亚斯和英国团队测序的同一片段存在 3.7% 的核苷酸差异。我们想将此变异度与人类和类人猿的变异度进行比较。首先，我们使用由其他许多团队确定的同一片段的序列数据，这些数据来自 5530 名世界各地的人。为了与这 3 个尼安德特人的序列进行公平的比较，我们随机选出 3 个人，并多次采样，这样就可以计算出这 3 个人的同一序列的平均差异。结果是 3.4%，这与 3 个尼安德特人的结果非常接近。359 只黑猩猩的同一线粒体 DNA 片段的序列已经测出。我们以同样的方式从黑猩猩身上取样，它们 DNA 序列的平均差异为 14.8%，而 28 只大猩猩的对应值为 18.6%。因此，尼安德特人似乎与类人猿不同，他们仅有少量线粒体 DNA 变异，与现在的人类相似。显然，只用 3 个个体，而且仅从线粒体 DNA 做出推测并不保险，所以当我们于 2000 年在《自然-遗传学》（*Nature Genetics*）上公布这些数据时，我们强调需要分析更多的尼安德特人。尽管如此，我们认为，尼安德特人很可能与现代人类类似，遗传变异较少，并且他们扩张自一个小群体，就和我们一样。<sup>2</sup>

---

<sup>①</sup>archetype，存放于博物馆中供物种定义确认的参考标本。

## 第七章 新家

生活不是一成不变的。1997 年的某天早上，也就是我们发表首个尼安德特人线粒体 DNA 序列的前不久，我的秘书告诉我，有一个老教授曾打电话来，想约时间和我会面，说是想和我讨论一些关于未来的计划。我不知道他是谁，但隐约觉得他应该是一名退休教授，想与我分享其关于人类演化的奇怪想法。但是我大错特错，他所说的让我兴奋不已。

他向我解释，他代表德国支持基础研究的马克斯·普朗克学会（简称马普学会）而来。他们正在努力，计划在民主德国所在地（当时已与联邦德国合并 7 年）建立世界一流的研究中心，其中一项指导原则是，新的科研院所必须专攻德国比较薄弱的科学领域。德国尤为薄弱的是人类学，这是有原因的。

和许多现代的德国机构一样，马普学会于二战前成立，其前身是威廉皇帝学会（Kaiser Wilhelm Society），成立于 1911 年。威廉皇帝学会建立后支持了许多科研机构，并聘请奥托·哈恩（Otto Hahn）、阿尔伯特·爱因斯坦（Albert Einstein）、马克斯·普朗克（Max Planck）、沃纳·海森堡（Werner Heisenberg）等杰出的科学家。当时的德国是科学大国，这些科学巨人都很活跃。希特勒掌权后，纳粹驱逐了许多杰出的科学



家，只因为他们是犹太人，那个时代也就戛然而止了。虽然在形式上独立于政府，威廉皇帝学会还是变成了德国战争机器的一部分，进行过武器研究。这并不让人惊讶。最糟糕的是，通过人类学、人类遗传学和优生学的研究，威廉皇帝学会还积极参与人种学研究。罪恶由此滋生。在这个位于柏林的研究所里，许多像约瑟夫·门格勒（Josef Mengele）这样的科学助理以奥斯威辛死亡集中营的囚犯为实验材料，而其中的很多囚犯还只是孩子。战后，门格勒遭受审判（虽然他逃到了南美洲），但他在人类学研究所的上级却未受指控。相反，他们中的一些人还成了大学教授。

1946 年，马普学会作为威廉皇帝学会的后继者成立。人类学成为该学会最想回避的学科，这是可以理解的。事实上，由于纳粹统治遗留的噩梦，人类学领域在德国的地位已消失殆尽。它无法吸引基金、好学生以及富有创造力的科研人员。显然，人类学是德国薄弱的科学领域。来访者说，马普学会已经成立了委员会，讨论人类学是否可以成为马普学会新建研究所的专攻领域。他还表示，就德国近代历史而言，关于这是否是一个好主意，学会中仍有许多不同意见。除此之外，来访者询问我是否愿意加入这个理应成立的研究所。我隐约意识到，马普学会拥有大量资源，而这些资源在两德统一后再次扩增，所以亟须在东部建立一些新的研究所。我对建立新研究所很感兴趣，但不想表现得过于热情，这会让他们认为我在任何情况下都可以加入。带着这样的想法，我说如果能决定研究所的具体组织和运行，我会考虑。老教授向我保证，作为创始负责人，我有很大的自由和影响力。他建议我向委员会就如何组织建立一个这样的研究所提出自己的想法。

过了一段时间后，我收到邀请，要给委员会做一个报告。委员会成

员在海德堡会面，包括以牛津大学的人类遗传学家和免疫系统专家沃尔特·博德默尔（Walter Bodmer）爵士为首的几个外国专家。我展示了一些我们实验室与人类学相关的工作内容，重点包括古 DNA 研究，特别是尼安德特人的研究，以及通过人类遗传学和语言学的关联重构人类历史。除了我的科学报告，还有几次非正式讨论，讨论的主题是鉴于德国的可怕过往，马普学会是否应该参与人类学领域的研究。也许对于我这样一个出生于战后的非德国人来说，面对这些讨论比较容易保持轻松的态度。我觉得战争已经过去了 50 多年，德国不应该让过去的罪恶成为阻碍科学发展的桎梏。我们不应该忘记历史，而是要从中吸取教训，不过也不应该因此而踌躇不前。我好像甚至还说了，希特勒已经死了 50 年，不应该再让他指挥我们该做什么、不该做什么。我要强调的是，在我看来，任何新的人类学研究所都不应该通过哲学思维来思考人类历史，而应该通过实证科学。在那里工作的科学家应该收集关于人类历史的确凿事实，并在此基础上检验他们的猜法是否正确。

我并不知道委员会是否会接受我的观点。我回到慕尼黑。几个月过去了，我几乎忘记了整件事。然后有一天，我收到一份与马普学会新委员会见面的邀请。这个新委员会实际负责建立新的人类学研究所。随后就是多个与不同候选人讨论的会议。事实上，无论是在马普学会内部还是在整个德国，建立这方面的研究所无例可循，但这反而成了一种优势。我们可以不受学术传统和已有框架的限制，自由地讨论如何组建一个研究人类历史的现代机构。在我们的讨论中，逐渐浮现的理念是，这个研究所并非以学科为主线，而是要关注一个具体的问题：什么使人类独一无二？这将是一个需要古生物学家、语言学家、灵长类动物学家、心理学家和遗传学家通力协作的跨学科研究所。在此框架下，我们要问的

问题便是演化。我们的最终目标是了解在演化进程中，是什么让人得以与其他灵长类动物如此不同。因此，它应该是一个致力于研究“演化人类学”的研究所。

尼安德特人作为现代人类的已灭绝的最近缘亲属，当然与此理念契合。而作为人类活着的最近缘的亲属——类人猿自然也符合。因此，美国著名心理学家迈克·托马塞洛（Mike Tomasello）应邀在研究所开设一个系部，主要研究人类和猿。而瑞士的灵长类动物学家克里斯托弗·伯施（Christophe Boesch）与妻子海德薇（Hedwige）亦加盟其中，他们已经在象牙海岸（Ivory Coast）的森林中生活多年，专门研究野生黑猩猩。比较语言学家伯纳德·科姆里（Bernard Comrie）出生于英国，却在英国工作了多年，也受邀加入研究所。我对他们印象非常深刻，不仅由于他们的成就，更缘于他们都来自德国以外的国家。我在德国生活了 7 年，是受托筹建此研究所的人员中最“德国”的人。这个将雇用三四百人的大型研究机构完全由外国人领导，很少有欧洲国家能有如此少的沙文主义偏见。

当所有部门的未来负责人在慕尼黑召开第一次会议时，我建议我们 4 个出城好好放松和相处一下。于是傍晚时分，我们挤进我的小车，开往巴伐利亚阿尔卑斯山脉的泰根湖（Tegernsee）。当太阳快要落山时，我们爬上了一座名叫希尔施贝格（Hirschberg）的山，我经常和朋友以及学生在此散步和跑步。我们大多数人穿的鞋根本不适合运动。所以当太阳落山时，我们意识到爬不到顶峰，于是便在一个小山丘上停了下来，欣赏清新的阿尔卑斯山风景。我感觉到彼此真正地联系在了一起，这种状态下更容易倾诉真心话。我问他们是真的愿意来德国并新建研究所，还是只是想与马普学会协商以此为筹码，通过研究所得很多资源。

要知道，这种做法在许多成功的学者中并不少见。但他们都说愿意来德国。当太阳消失、夜幕降临时，我们在高大的树木下行走。我们兴奋地谈论这个新的研究所，以及我们可以做什么。我们都有着扎实而富有经验的研究计划，不仅对自己所做的事情感兴趣，也对别人所做的事情饶有兴致。此外，我们都年纪相仿。我预见到这个新研究所的成立，而我在那里也会很快乐。

我们自身以及与马普学会之间还有许多事情要解决。一个主要的问题是，这个新研究所将设在民主德国的哪里。马普学会的想法很明确：研究所将设在罗斯托克（Rostock），一个位于波罗的海沿岸的小型汉萨同盟的港口城市。马普学会的理由很有说服力。德国是由 16 个州组成的联邦国家，每个州根据其经济规模给马普学会提供经费。所以，政治家们显然想尽可能多地招揽机构建在自己所在的州，以保证“钱尽其用”。罗斯托克所在的梅克伦堡—前波莫瑞州（Mecklenburg-Vorpommern）是唯一一个没有马普学会研究所的州，所以有理由要建一个。我可以理解这种想法，但我觉得，我们的任务是确保新研究所的科学成就，而非维持州与州之间的政治平衡。罗斯托克很小，大约有 20 万居民，也没有国际机场，在德国之外几乎不为人知。我觉得它很难吸引到优秀的人才。我希望新研究所建在柏林。不过我很快就意识到，这不可行。大量联邦机构已经从联邦德国搬到那里，再把我们的研究所列入其中不仅在政治上不可能，可操作性也很低。

马普学会一直在为罗斯托克争取，并打算安排我们访问此地，罗斯托克的市长和他的同僚将为我们介绍罗斯托克的地方优势并带我们参观。我坚决反对罗斯托克，并告诉马普学会，我不仅不会参加访问，还乐于继续在慕尼黑大学工作。在此之前，马普学会的官员一直认为我说不

会搬到罗斯托克只是在跟他们开玩笑。现在他们意识到，如果这个研究所设在罗斯托克，我真的不会去。

随后我们就可能的替代地点展开讨论。对我来说，南部萨克森州（Saxony）的两座城市——莱比锡（Leipzig）和德累斯顿（Dresden），前景很好。两座城市的面积都很大，除了拥有悠久的工业传统以外，州政府还热衷传承。此外，由才华横溢的芬兰细胞生物学家凯·西蒙斯（Kai Simons）操刀，已计划在萨克森建立另一个马普研究所。我研究生阶段研究细胞与病毒蛋白的关系时，曾与凯见过几次面。我相信，他建立的研究所会成为一个伟大的研究所。我的想法是让这两个研究所相邻形成一个校园，让我们的团队和他们的研究所协同合作。不幸的是，德国的联邦制让此愿景落空。我们难以提出足够的理由让我们和凯的新研究所都建在民主德国，而且都位于萨克森州。而将两个研究所设在同一座城市更是完全无法想象。由于凯和他的同事先于我们落户德累斯顿，所以我们只好看看莱比锡。总体而言，这个结局还不赖。

尽管历经战争，但莱比锡美丽的市中心幸免于难。当地拥有世界一流的音乐和艺术文化氛围，更重要的是，这里有一家动物园可能和迈克·托马塞洛合作建立新的设施，方便他研究类人猿的认知发展。这里还有一所德国第二古老的大学。在我们讨论这所大学的时候，我意识到，在德意志民主共和国时期，它比其他大学都更加高度政治化，也许是因为它是教师培训和新闻研究中心，而这两个领域很敏感。

在政治上妥协的教员腾出了部分教师职位，其中大多已被联邦德国的学者补上。不幸的是，联邦德国最好的人才无意转向民主德国接受额外的挑战和问题。相反，那些愿意来的人往往把这里看作学术生涯的终点而前来养老。我意识到能够从头开始建立一个机构，不受历史包袱的

困扰，是多么幸运的事情。德累斯顿的大学似乎已经准备好接受新时代的挑战。但我们不可能想要什么就有什么。我希望较长一段时间之后，莱比锡的大学将具备足够的灵活性，从而能够前进。从好的方面来看，莱比锡是一个非常适宜居住的城市，甚至比德累斯顿更佳。我相信我们能够说服优秀的人才搬到这里。1998 年，我们的团队进驻莱比锡的临时实验室。

我们在新环境中努力工作，继续推进研究，并计划建一栋新的研究大楼。这是令人振奋的经历。马普学会提供了充足的资源，让我能够设计一个完全符合需求，并按照我设想运行的实验室，例如废除封闭的研讨室。我决定，我们的系部研讨会和每周一次的研究会议应该向过道敞开，避免让人觉得这是只有获邀者才能参与的封闭会议。相反，任何人都可以为讨论献言献策，也可随时离开。

我希望能吸引许多德国以外的人才来到研究所。我认为，营造一个工作环境，让来到莱比锡的科学家和学生能够与他们的同事及当地学生开展社交生活和培养社区情感，是非常重要的事情。为促成此事，我说服建筑师在研究大楼的入口大厅处加了一个运动区域，包括乒乓球、桌上足球，甚至还有一堵 45 英尺高的攀岩练习墙。最后，受我家乡斯堪的纳维亚本土的桑拿浴的启发——兼具社交功能，我说服万分诧异的建筑师在屋顶建了一个桑拿房。

但最重要的是，我在第一时间设计了一个符合要求的古 DNA 提取洁净室。这在很大程度上意味着，我可以不受灰尘中人类 DNA 污染的偏执控制。“洁净室”其实不只是一个房间，而是好几个房间。它们位于研究大楼的地下室，这样就可以直接进入洁净的设施，不用接近处理现代 DNA 的实验室。在洁净的设施里，你会先进入一个更换无菌服的房

间。然后，你将进入初级间，处理较“肮脏”的工作，如将骨样品粉碎成粉末等。接着你会进入最内间，进行提取 DNA 和处理提取到的 DNA 等工作。在这里，提取到的宝贵 DNA 将存储在专用冰柜。所有工作都会在空气过滤罩下进行（见图 7.1）。此外，流通于整个设施中的空气都会经过循环和过滤，地板上的网格具有吸入空气的作用。另外，99.995% 大于 200 纳米的颗粒在回到房间前就被移除。我们在地下室里建了两个（而非一个）这样的设施，因此不同类型的工作，例如研究灭绝动物和尼安德特人，可以分开进行。任何试剂或设备都不允许从一个洁净室转到另一个洁净室，这样可以保证：当一个洁净室遭到污染，另一个洁净室将不受影响。我觉得，这个设施终于可以让我晚上睡得更加踏实。



图 7.1 莱比锡的马普研究所的洁净室的最内间。照片来源：马普演化人类学研究所。

当然，与在那里工作的人相比，大楼和设施都是次要的。我在寻找

团队领导人，他们可以研究不同但又相关的领域，这样以来，不同的研究组可以相互帮扶、相互促进。我很希望吸引到莱比锡的，是一个名为马克·斯托金的科学家。但这有些复杂。

读博期间，马克在伯克利师从艾伦·威尔逊。所以在博士后期间，我就认识了他。他曾致力于研究人类的线粒体变异，是“线粒体夏娃”理论的主要构建者之一。该理论从人类线粒体基因组的变异中推断出，人类基因组在过去 20 万或 10 万年前起源于非洲。那时，马克与研究生琳达·维吉兰特一起使用新的 PCR 去测序非洲人、欧洲人和亚洲人线粒体基因组的变异部分。他们与艾伦一起在《科学》上发表了一篇很有影响力的论文，几乎快证明“走出非洲”假说。虽然后来遇到了一些统计方面的挑战，但是他们的结论仍然经受得起时间的考验。在伯克利那些令人欣喜的时光，琳达每天骑摩托来实验室，我已被她男孩般的可爱相貌及智慧吸引。但在当时，我钟情于另一人，且参与了艾滋病支持小组。所以当马克和琳达在一起时，我并没有心碎。他们最后结婚，搬到宾夕法尼亚州立大学，并有了两个孩子。但是我和琳达的联系并未因此终结。

1996 年，我离开伯克利已逾 6 年，马克、琳达和他们的两个小男孩来到慕尼黑，在我的研究小组进行学术休假。我们经常一起去阿尔卑斯山，去我最喜欢的希尔施贝格山。他们经常找我借车。琳达没有在实验室工作，而是照顾孩子们。晚上有时候她想离开家休息，我们便一起去电影院。我们相处得很好，但我并未就我俩的关系想太多，直到我的一个研究生与我开玩笑说，他认为琳达喜欢我。我这才意识到我们之间的紧张关系，特别是在黑暗的电影院里看着欧洲电影时，这种关系尤为明显。有一天晚上，在离我公寓不远的剧院里，也许只是偶然，我们的膝盖在一片漆黑中碰上了，而我们都未将膝盖收回。很快，我们的手握



在了一起。看完电影后，琳达没有直接回家。

我特别为那些知道自己想要什么的自信女性所吸引。我先前曾和两个女人交往过。然而，琳达是我同事的妻子，而且生了两个孩子，我认为和她在一起并非一个好主意，最多只是临时关系。但在随后的日子里，我越来越发现我俩在许多方面上都相互了解。不过，当马克和琳达在慕尼黑休完学术年假回到宾夕法尼亚州立大学之后，我认为我与琳达的关系会画上了句号，但事实并非如此。

就在马普学会和我讨论建立新研究所时，宾夕法尼亚州立大学也同我联系，并给我提供了一个非常有吸引力的讲座教授职位。我很纠结。我知道我并不想在古板且带有乡村气息的州立大学生活，但也意识到：同时有另外一个绝佳的工作机会或许会让我与马普学会的谈判变得更容易。另一个不太成熟的原因可能也起了作用。我并不介意访问州立大学，因为琳达在那里。我后来去了几次宾夕法尼亚州立大学，一直有和琳达见面。

我说服琳达，如果我们还打算继续见面，她最好告诉马克我们现在的状况。她如实做了。这是预料之中的危机。不过事实上，琳达在我们开始交往之初便向马克坦承，这使得危机并没那么严重。随着时间的推移，马克表现出公私分明的坚决态度。不久之后，他开始考虑搬到莱比锡来工作。这对研究所的科学而言是很大的福音。我可以说服马普学会为他提供永久教授职位和预算。1998 年，我们的研究所开始启动，马克、琳达和他们的两个男孩搬到了莱比锡，并且马克把他的研究小组也转到了我们研究所。幸运的是，琳达也在研究所里找了份工作。当时克里斯托弗·伯施正忙于规划他的灵长类动物学系部，想找一个可以管理研究野猿遗传学实验室的人。这个实验室的研究主要依靠野外研究

人员收集的诸如黑猩猩和大猩猩在丛林中的粪便和毛发等奇怪的 DNA 资源。在琳达的伯克利论文中，有很大一部分是关于她从毛发中获取 DNA，然后分析人类的遗传变异。我可以问心无愧地把她推荐给克里斯托弗。琳达最终接管了灵长类动物学系部的遗传学实验室。

我们都搬进了我购买并修葺一新的小公寓楼。多年来，琳达和我变得越来越亲近，马克也找到了新的爱情。2004 年 6 月，我和琳达在泰根湖度假。一天深夜，我们再次从希尔施贝格山往下走。我们开始谈论将来的生活，毕竟未来的时间有限。没想到，琳达说如果我想要一个孩子，她也想要。我曾有过此想法，并与她开过玩笑。但现在我很清楚，我很想要一个孩子。2005 年，我们的儿子鲁内（Rune）出生。

研究所特别成功，在这里，不管研究人员具有人文还是科学背景，均能一起工作。当法国古生物学家让-雅克·于布兰（Jean-Jacques Hublin）创立研究所的第五个系部时，招募来自世界各地的最好的研究人员的传统仍在持续。法兰西公学院（College de France）是法国最负盛名的机构之一，能令让-雅克·于布兰放弃法兰西公学院已经板上钉钉的任命，来到莱比锡研究所，这已经足以证明我们研究所的吸引力。事实上，研究所成立 15 年以来，其他地方的大型高校，如英国的剑桥大学和德国的图宾根大学，均复制了我们的理念。有时我在想，研究所为什么能运行得这么好。一个奇特的原因可能是，我们都初到德国，一起建立研究所，所以只有好好相处，才能使研究所成功运行。另一个原因可能是，即便我们都对相似的问题感兴趣，但我们的专业领域互不重叠，这意味着我们之间几乎没有直接的竞争和对立。还有一个原因是马普学会的慷慨支持，使我们能够避免许多大学中的不良风气——资源贫乏状况下的小竞争。事实上，一切都运行良好。有时我想，应该回到慕尼黑附近

的希尔施贝格的小山丘上。我会在那里竖起一块小石头，作为一块私人的小纪念碑，纪念曾发生于此的重要事件：1996 年，我们 4 位系部创始人一起在这里欣赏日落。也许有一天我真的会这么做。

## 第八章 多地区起源的争议

当我正忙着规划新研究所，而马蒂亚斯·克林斯试图从其他尼安德特人上获取线粒体 DNA 时，就我们对尼安德谷模式标本的分析，科学界已经开始产生许多争议。我们的研究结果并没有得到支持人类起源“多地区连续”模型观点的人的认同——他们认为尼安德特人是现今欧洲人的祖先之一。他们不应该如此沮丧。我们已经在 1997 年的那篇论文中谨慎地指出，虽然尼安德特人的线粒体 DNA 与任何现代人类的线粒体 DNA 都不同，但是尼安德特人仍可能为现代欧洲人的其他基因（核基因组中的基因）做出了贡献。也许持“多地区连续”观点的人对我们工作的批评，也反映了他们自身也面临着重重困扰：我们的研究表明，至少在线粒体基因组方面，更多证据支持“走出非洲”，而不是“多地区连续”。而其他研究者也发现，现今的人类遗传变异模式更支持“走出非洲”，而非“多地区连续”。我们的研究就是很好的佐证，琳达·维吉兰特、马克·斯托金以及其他人在 20 世纪 80 年代在艾伦·威尔逊的实验室所做的线粒体研究也与我们的结果一致。此外，自我到德国之后，我们在核基因组上延续拓展了他们的工作。结果对我而言再清楚不过。

这项现代人类核基因组的工作由亨里克·凯斯曼（Henrik Kaessmann）完成，他是我见过的最有天赋的研究生之一。亨里克于 1997 年来到

实验室，他身材高大，体格健壮，留着一头金发。他对工作尤为认真负责。很快我就很喜欢和他在慕尼黑周围的阿尔卑斯山跑步，特别是在希尔施贝格山（这座山似乎经常出现在我的生命中）。我们费力地沿着弯曲的栈道往上跑，然后悠然地慢跑。在这期间，我们会一起谈论科学，特别是关于人类的遗传变异。从艾伦·威尔逊和其他人的研究中，我们知道，人类的线粒体 DNA 变异程度比类人猿的低，这表明人类是从一个小的群体扩展开来。但是，我们敏锐地意识到，线粒体 DNA 很小且遗传方式简单，这或许会让我们对人类和猿类遗传史的了解有所偏颇。亨里克加入我们实验室后，新的 DNA 测序速度越来越快，我们因此能够研究当今人类核基因组的一部分，正如之前研究线粒体基因组那样。亨里克想接受这一挑战：研究人类和猿的核 DNA 变异。但是，他应该关注基因组的哪一部分呢？

我们只了解约 10% 的核基因组的功能。这些部分大多含有编码蛋白质的基因。这些部分的基因组在不同个体间表现出微小的差异，因为许多突变是有害的。另外，如果一个基因改变了其原有的功能，使携带这个突变基因的个体存活得更好或有更多的后代，那么该基因就可能在群体中传播开来，并表现出特定的差异模式。而其余的基因组很少受自然选择的约束，大概是因为这些序列不发挥任何重要功能，所以对应的序列变异就没有在 DNA 中保留下来。因为我们感兴趣的是，在演化的时间尺度下，随机突变如何累积，所以剩余的 90% 都是我们的兴趣范围。我们选择研究 X 染色体上一个具有 1 万个核苷酸的特定区域，该区域包含了许多未知基因或其他重要的 DNA 序列。

确定了要测序哪部分的基因组后，我们接下来要考虑测序哪些个体。当然是选择男性，因为他们只有一条 X 染色体（女性有两条），所

以亨里克的任务将轻松很多。但选择哪些男性测序也是令人头疼的问题。其他研究人员通常选择他们容易接触到的人，例如，许多遗传研究（一般是医学方面的研究）会从含有欧洲血统的人身上采样。因此使用人类遗传多样性数据库的用户可能会天真地认为，欧洲人比其他人群有着更多的遗传变异。当然，这也反映了一个事实：除欧洲人外，目前并未有太多关于其他人群的研究。

我们想到了三种比较明智的取得人类样本的方法。第一种，我们可以基于世界上不同地方的人口数量来收集男性样本。然而，这不是一个好主意，因为这么做的话，我们的样本将主要由中国人和印度人构成：随着农业发展，这两个国家的人口数量在过去 1 万年里大量增长。总之，我们会错过世界上大部分的遗传多样性。第二种，我们可以根据土地面积来取样：比方说每几平方千米取一个样。但是，除了面临巨大的交通挑战，我们还会在北极这样地域广阔却人烟稀少的地区过度采样。第三种，也是我们最终采用的方法，即把重点放在主要语系上。我们认为，主要的语系（如印欧语系、芬兰—乌戈尔语族等）大致反映了 1 万多年前的文化多样性。因此，如果着重采样代表主要语系的样本，那么可以增加采集到大部分拥有悠久且独立历史的群体样品本机会。这样才有希望覆盖更多的人类遗传变异。

幸运的是，其他人在我们之前便想到了这个主意。斯坦福大学杰出的意大利遗传学家卢卡·卡瓦利-斯福尔扎（Luca Cavalli-Sforza）已经收集了这样的 DNA 样本，我们可以直接使用。亨里克从这些样本中选择了 69 个代表所有主要语系的样本，并测序了每个样本中含有 1 万个核苷酸的区域。他从中随机选择 DNA 序列，两两比较，发现平均只有 3.7 个核苷酸差异。正如他在线粒体 DNA 中看到的那样，他发现非洲人的

变异比非洲以外的人更多。为了更深入地诠释这些结果，他接下来会转向研究存活至今，且与人类最为近缘的黑猩猩。

黑猩猩属下有两个物种，均生活在非洲。“普通”的黑猩猩生活在赤道地区的森林中和大草原上——零星分布在东起坦桑尼亚西到几内亚的地域内。而倭黑猩猩，也称“侏儒黑猩猩”，只生活在刚果民主共和国的刚果河岸南部。通过比较 DNA 序列，我们发现这两种黑猩猩是与人类亲缘关系最近的现存物种。人类的祖先大约在 700 万至 400 万年前与它们分开。再往前一点，也许是 800 万至 700 万年前，人类和黑猩猩与另一种非洲大猿（大猩猩）共有一个祖先。婆罗洲和苏门答腊岛的红毛猩猩、非洲大猿与人类大约在 1400 万至 1200 万年前共有一个祖先（见图 8.1）。

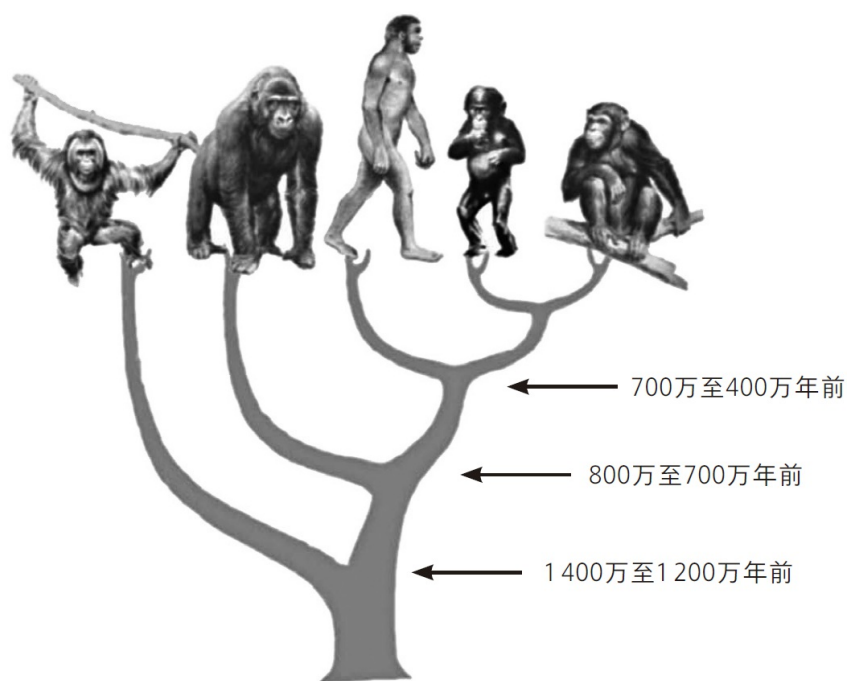


图 8.1 人类和猿类的演化树，显示了他们拥有共同祖先的大概时间（虽然这些数据非常不确定）。改自 Henrik Kaessmann 和 Svante Pääb

o 的 “the genetical history of humans and the great apes,” *Journal of Internal Medicine* 251: 1 – 18 (2002)。

亨里克选择了 30 只雄性黑猩猩（“普通”的物种，不是倭黑猩猩）的样本，代表了非洲东部、中部以及西部的主要黑猩猩族群。然后他测序了 X 染色体上同一区域的 DNA。亨里克再次随机选择 DNA 进行两两比较，发现任意两个样本之间的平均差异为 13.4。对我而言，这是个令人惊讶的发现。要知道人类 70 亿的人口数量远超黑猩猩可能不到 20 万的个体数量。人类几乎生活在地球的每一片土地上，而黑猩猩只生活在非洲的赤道附近。然而，任意两只黑猩猩携带的遗传差异却是随机选择的两个人类之间的 3 至 4 倍。

亨里克接下来测序了倭黑猩猩、大猩猩和红毛猩猩同一区段的 DNA，想探究人类彼此之间的相似度与黑猩猩之间的相异程度，以及哪种才是异常的表现。他发现，大猩猩和红毛猩猩携带的变异比黑猩猩的更多，只有倭黑猩猩和人类一样，变异较少。1999 年至 2001 年，我们在《自然-遗传学》和《科学》上发表了 3 篇论文，公布了这些结果。<sup>1</sup> 我们的研究表明，核基因组某个区域的变异模式与艾伦·威尔逊小组在线粒体 DNA 中发现的结果非常类似。这种模式是整个人类基因组变异的典型代表。我比以前更相信，关于现代人类起源的“走出非洲”假说是正确的。所以当我听到“多地区主义者”对我们尼安德特人工作的批评时，我并未在意。我几乎不予回应，相信时间会检验孰对孰错。

大部分“多地区主义者”都是古生物学家和考古学家。虽然我不敢公开说，但是私下里总认为他们没有能力回答下面这个问题：一个古代群体取代了另一个群体、与之杂交，还是只是简单地演变成了另一群体？



绝大部分时候，古生物学家甚至对于如何定义他们研究的“古代群体”都没有达成共识。一直以来，“主分派”和“主合派”之间就充斥着血淋淋的争斗。前者从古人类化石之中看到了许多不同的物种，而后者看到的则很少。古生物学中还有其他一些亟待解决的问题。正如 20 世纪 80 年代曾与艾伦·威尔逊一起工作的人类学家文森特·萨里奇（Vincent Sarich）所说的那句著名的话：我们知道如今活着的人们有祖先，因为我们就在这里，但当我们看向一块化石，我们并不知道它是否有后代。事实上，我们在博物馆里看到的大多数化石看起来都很像人类，那是因为它们与我们在遥远过去的某个时候共有祖先，但它们大多并无直系后代，只代表了我们家族树上的“终结”分支。然而，人们往往还是倾向于认为它们是“我们的祖先”。我对古 DNA 充满热情时，曾想过从化石中提取 DNA 测序的可能，如果能实现，那么最终能消除这种不确定。

其中一位对我们提出批评的“多地区主义者”，是杰出的古生物学家埃里克·特林考斯（Erik Trinkaus）。他指出，当我们从尼安德特人骨中提取 DNA 时，如果错误地将那些和当今人类相似的 DNA 序列当作污染物丢弃，那么我们的结果是有所偏颇的。他认为，这些可能正是尼安德特人真正的原生基因序列<sup>①</sup>。当然，从一些尼安德特人的骨头中，我们的确只得到了类似现代人类的序列。但那些都来自保存不佳的标本，所以我相信，这些样本中所有原生的尼安德特人 DNA 都消失不见了，我们测得的都是现代污染物。不过，特林考斯说到的问题的确合乎逻辑，我觉得我们有必要直接回应他。

这成了达维德·塞尔（David Serre）的任务。他是一位来自法国格勒诺布尔（Grenoble）的研究生，头发茂密，冬天喜欢玩快速的高山滑雪

，夏天喜欢从峡谷大瀑布漂流而下。我们决定让他探明以下问题（如果他能够活到实验完成）：是否所有的尼安德特人线粒体 DNA 序列都与模式标本的 DNA 序列相似？以及，与尼安德特人同一时间或稍晚存在于地球上的欧洲早期现代人类，是否缺少这样的 DNA 序列？后一个问题十分重要，必须马上采取行动。正如之前提到的，特定线粒体 DNA 序列的幸存具有很大的偶然性。如果早期抵达欧洲的现代人类与当地的尼安德特人交配，那么他们中的一些甚至许多人，可能携带有尼安德特人的线粒体 DNA 序列。如果携带者是女性，但她们并无女儿，这些序列在随后的代际交替中会丢失。事实上，当我们于 1997 年在《细胞》上发表论文后不久，在美国工作的瑞典理论生物学家马格努斯·努德堡（Magnus Nordborg）便指出了这种情况。

这种批评确实惹恼了我，因为它混淆了两个独立的问题。第一个问题，尼安德特人是否对现今人类的线粒体 DNA 有贡献。我们给出了否定答案。第二个问题，尼安德特人和现代人类是否有杂交。这个问题我们还无法回答。不过，我发现第一个问题更为有趣，也更为重要。我想知道我或世界上的其他任何人身上是否携带有尼安德特人的 DNA。如果我们没有继承任何尼安德特人的 DNA，从遗传角度来看，3 万年前的任何杂交都无足轻重。我和记者交谈时一直试图说明这一点。为了表达得更明确，我说，我对晚更新世的性行为毫无兴趣，除非这些行为在我们现在的基因中留下了痕迹。我有时还会说，如果现代人类的祖先没有与他们遇到的尼安德特人发生关系，那才是让我感到惊讶的事情。但重要的问题是，他们是否有后代，后代是否存活，并把基因传递给了我们。

尽管这些糊涂的问题让人很烦恼，我还是希望达维德能探明欧洲早

期现代人类是否携带过尼安德特人的线粒体 DNA，是否只是随后丢失了。如果他们曾携带该线粒体 DNA，那么也会携带尼安德特人的核 DNA。在这种情况下，我们才可以合理地推断：尼安德特人核 DNA 的某些部分可能一直存在于当今的人类体内。

我们写信给欧洲各地的博物馆，想要收集尼安德特人和早期现代人类的骨头。由于我们在尼安德特人模式标本上的成功，所以说服博物馆员让我们从藏品中取样变得容易了许多。最终，我们得到了 24 块尼安德特人以及 40 块早期现代人类的少许骨头。达维德分析了这 64 个样本中的氨基酸。不过只有 4 个尼安德特人和 5 个早期现代人类的样品保存得足够好，从而能测得线粒体 DNA 的存在。这个比例很低，但合乎正常情况。他从这 9 块骨头中提取 DNA，并试图设计引物进行 PCR，扩增来自类人猿、尼安德特人以及人类的线粒体 DNA。达维德得到了这 9 个样品的扩增产物。测序完后，达维德发现它们与当今人类的线粒体 DNA 相似或相同。这些结果令人不安。也许特林考斯是对的。

我让达维德再做一次实验，这次包括 5 个来自凡迪亚和 1 个来自奥地利的洞熊样本。他扩增这些样品的 DNA，同样得到了人类的序列！这加深了我的怀疑。我怀疑我们只获得了被现代人类污染的 DNA 序列，它们来自处理这些骨头的现代人。接着，达维德精心设计了专门的引物，这种引物只能扩增尼安德特人线粒体 DNA，无法扩增现今人类的线粒体 DNA。他用实验室的混合 DNA 进行测试，确认这些引物真的只能扩增尼安德特人线粒体 DNA，之后他又在洞熊样本上做实验。达维德用这个专有引物扩增不到任何 DNA。这个结果令人放心。这个引物的确特别针对尼安德特人的线粒体 DNA。接着，他在尼安德特人与现代人类骨骼的提取物中使用这些引物。这次，达维德从所有尼安德特人

的骨头样品中均得到了与尼安德特人模式标本相似的线粒体 DNA 序列。这再次表明，尼安德特人没有携带与当今人类相似的线粒体 DNA。相反，扩增那 5 个早期的现代人类骨头样本提取物后没有得到任何产物，这表明特林考斯错了。

我们紧接着从理论角度进一步探讨这个问题。我们设计了一个种群模型：在该模型中，我们假设尼安德特人与解剖学意义上的现代人类在 3 万年前发生杂交，并且那些现代人类的后裔仍存活至今。但是不管是现在的任何人类，还是那 5 个生活在 3 万年前的早期现代人，都没携带任何尼安德特人的线粒体 DNA，那么我们要思考的问题是，尼安德特人对当今人类最大的遗传贡献是什么？根据这一模型（我们简化了假设，例如不考虑现代人类人口的增长），尼安德特人对现今人类的核基因组的贡献不会超过 25%。不过，由于我们没有看到尼安德特人遗传贡献的直接证据，我觉得最合理的假设是（除非新数据有所不同），尼安德特人对现今人类没有遗传贡献。

与传统的古生物分析相比，我发现该结果很好地说明了我们方法的优势。我们明确地定义假设，得出的结论也有明确的概率范围。利用骨头的形态特征得不到如此严谨的结果。许多古生物学家喜欢将他们的研究描述为严谨的科学，但事实上，在尼安德特人是否对现今人类做出遗传贡献的问题上，他们已无法达成共识。其实，最近 20 多年来的争论已表明，他们的方法存在很大的局限。

在我们发表了达维德的结果<sup>2</sup>之后，由群体遗传学家洛朗·埃克斯科菲耶（Laurent Excoffier）领导的瑞士理论研究团队，就尼安德特人和现代人类如何互动的问题，开发了一个比我们更合理的模型。他们认为

，解剖学意义上的现代人类穿越欧洲，与尼安德特人进行的任何杂交都发生在现代人类扩张区域的前缘。最初由现代人类小规模入侵，然后规模迅速扩大。瑞士研究团队表明，在这种模型中，即便是概率特别小的杂交，都很有可能在当今人类的线粒体基因池中留下痕迹，因为在不断增长的人口中，平均每位女性会有多个可以继承并传递其母亲线粒体 DNA 的女儿。所以在这种情况下，与规模稳定的人群相比，任何进入现代人群的尼安德特人线粒体 DNA，其消失的风险都会降低很多。由于我们并未在那 5 个早期现代人中发现尼安德特人的线粒体 DNA，以及我们和其他人研究的数千名现代人中也没有尼安德特人的线粒体 DNA，所以埃克斯科菲耶研究组根据我们的数据得出结论：“女尼安德特人和男现代人之间几乎完全不育，这意味着这两个种群可能是不同的生物物种。”<sup>3</sup>

我并不反对瑞士研究团队的这一结论，但当然还可能存在一些特殊可能，此模型未能涵盖尼安德特人遭遇现代人时发生的所有情况。例如，如果尼安德特人和现代人类祖先杂交生下的所有孩子均生活在尼安德特人群体中，那么他们也不会对我们的基因池有所贡献。这个结果看起来和研究团队所得出的“几乎完全不育”很相似。另外，如果所有的杂交事件发生在男尼安德特人和女现代人之间，在当今的线粒体 DNA 基因库中也不会探测到尼安德特人的线粒体 DNA，因为男性对其后代的线粒体 DNA 没有贡献。此杂交只能在核基因组中探得。为充分了解我们的祖先与尼安德特人之间的互动，以及对我们基因组的影响，我们显然需要研究尼安德特人的核基因组。

---

①该生物体固有的基因序列。

## 第九章 细胞核测试

亨里克在 X 染色体方面的工作表明，人类和猿类的线粒体 DNA 之间的相似和相异模式，至少可延展到核基因组中的一部分。不过，我们是否能够研究尼安德特人的核 DNA，还是将永远局限在线粒体基因组中，当时尚不明朗。倍觉前景黯淡时，我曾认为我们或许应该坚守在线粒体 DNA 上，片面地看待模糊的人类历史。当然，如果忽视那些嵌在琥珀中的动植物、恐龙以及其他奇怪的“上古”研究结果（我就是这样做的），目前还没人能从古代遗骸中成功得到任何核 DNA。经过深思熟虑，我认为我们应该一试。

就在这个时候，一名新的博士后亚历克斯·格林伍德（Alex Greenwood）加入了我们实验室。他来自美国，身材矮小，但满怀壮志。我希望他从尼安德特人骨中提取核 DNA，并指出这是一个风险很高但非常重要的项目。他渴望接受这个挑战。

我提出了一个“野蛮”的方法。我的计划是检测大量骨头样本，从中找到富含最多线粒体 DNA 的样本，然后从较大块的样本中提取 DNA，以期获得一些核 DNA。这种方法意味着我们不能用不确定的技术对尼安德特人的遗骸进行初始实验，因为它们太过稀缺、太过宝贵，而失败的风险很高。所以，我们先采用动物骨头进行试验。动物骨头不仅数量

更为丰富，而且对古生物学家而言，研究价值也较低。我从萨格勒布第四纪研究所的黑暗地下室带回的洞熊骨头如今倒派上了用场。它们发掘自凡迪亚洞穴，这个石灰岩洞穴中同时还出土了一些包含线粒体 DNA 的尼安德特人遗骸。所以，如果我们能够从洞熊骨头中得到核 DNA，那么也有可能从尼安德特人骨中获得核 DNA。

亚历克斯开始从 4 万至 3 万年前的克罗地亚洞熊骨头中提取 DNA，并检查它们是否有类似于熊的线粒体 DNA。它们中的许多骨头确实含有熊的线粒体 DNA。然后他得到包含了最多线粒体 DNA 的提取物，并试图从中扩增核 DNA 的短片段，但未能成功。他很沮丧，我也很失落，但并不惊讶。他所面对的问题对我而言再熟悉不过了：在鲜活的动物体内，每个细胞都含有数百个线粒体基因组，但只含有两个核基因组。在提取物中，核 DNA 的数量是线粒体 DNA 的数量  $1/1000 \sim 1/100$ 。因此，即使有少量核 DNA 存在于提取物中，扩增到该核 DNA 的机会也只有  $1/1000 \sim 1/100$ 。

克服这个问题的明确方法之一，就是使用更多的骨头。亚历克斯从许多洞熊骨中得到了大量提取物，并试图扩增其中核 DNA 的短片段。他利用引物“夹住”与人类不同的熊的核苷酸，这使他能把洞熊 DNA 和污染样本的人类 DNA 区分开来。但在这大量的提取物中，他没有扩增到任何东西，甚至连洞熊的线粒体 DNA 都没有。他没有得到任何产物。

经过数周不断反复的失败提取，我们意识到，从如此大量的骨材料中得到有用的 DNA 提取物是不可能的。不是因为骨头中没有任何可供扩增的 DNA，而是因为提取物中含有某种抑制 PCR 酶的东西，致使酶变得不活跃，所以无法扩增到任何产物。我们努力从提取物的 DNA 中



除去未知的抑制剂，但一次次失败。我们一点点地稀释提取物，直到它们能重新扩增出线粒体 DNA。然后，我们再在稀释物中尝试扩增核 DNA，结果还是一直失败。我试图保持乐观，但几个月过去了，亚历克斯对能否得到结果并撰写论文感到越来越沮丧和焦虑。我们开始怀疑，熊死亡后，酶会穿透衰败细胞的核膜，降解其中的核 DNA。而线粒体具有双层膜，能将线粒体 DNA 保护得更好，使线粒体 DNA 更容易保存下来，直到组织干燥、冻结或是出现其他使 DNA 免受酶侵袭的状况为止。这种可能让我开始思考，即使我们可以克服抑制 PCR 作用的情况，是否能在古代骨头中找到核 DNA 仍是未知数？我慢慢变得像亚历克斯一样沮丧。

由于在提取洞熊的核 DNA 上屡屡受挫，我们开始怀疑：洞穴的条件是否不利于核 DNA 的保存。所以我们决定转向研究取自最佳保存条件下（我们认为）的材料——来自西伯利亚和阿拉斯加多年冻土层的猛犸象遗骸。它们自死后便一直被冻结起来，当然，冻结会延缓甚至阻止细菌的生长以及许多化学反应的发生，包括那些逐渐降解 DNA 的反应。通过之前马蒂亚斯·赫斯的工作，我们也知道西伯利亚冻土中的猛犸象含有大量的线粒体 DNA。当然，目前并未在冻土层中发现过尼安德特人，因此研究猛犸象意味着偏离了我的终极目标。但我们需要知道，核 DNA 能否保存上数万年。如果无法在冻土层的猛犸象遗骸中找到核 DNA，那么就更别想从保存条件不理想的尼安德特人骨头里找到核 DNA。

幸运的是，在过去的几年里，我从不同的博物馆系统地收集了古老的骨头，因此亚历克斯可以立即开始尝试研究几个猛犸象的遗骸。他发现一个猛犸象牙中含有大量的线粒体 DNA。二战期间，阿拉斯加高速



公路匆匆建成，从不列颠哥伦比亚省的东北部延伸到费尔班克斯市附近。这个猛犸象遗骸就在那时被挖出冰面，存放在美国自然历史博物馆一个巨大的箱子里面。为了更容易地找寻 DNA，我们小心翼翼地选出一个包含核基因组的片段作为目标，它包含一部分 28S rDNA 基因，而编码 28S rDNA 的 RNA 分子是核糖体（细胞中合成蛋白质的结构）的一部分。对我们而言，该基因在每个细胞中均有数百份拷贝，是个很大的优势。因此，假设核 DNA 在动物死后并没有像线粒体 DNA 那样被严重降解，那么在提取物中，它应该与线粒体 DNA 一样丰富。令我高兴和宽慰的是，亚历克斯可以扩增到核糖体基因。他对猛犸象的 PCR 克隆产物进行测序，并使用我们在研究尼安德特人线粒体 DNA 时所建立的重叠片段方法来重构基因序列，然后他要将这个序列与猛犸象现存的最近缘亲属——非洲大象和亚洲大象的序列进行比较。由于我一直担心有污染，在亚历克斯得到猛犸象的结果之前，我一直不让他或任何其他人研究大象。但是现在，在我们的洁净室外，亚历克斯使用之前在猛犸象上用过的相同引物，扩增来自非洲大象和亚洲大象的 28S rDNA 片段，并进行测序。猛犸象序列与亚洲象的序列相同，但与非洲象的序列有两个位点的不同。这表明，相对于非洲象，猛犸象与亚洲象的关系更为密切。但比较猛犸象和存活至今的大象并非这次研究的要点，发现古代核 DNA 才是重中之重。为了万无一失，我们将一小块猛犸象牙齿送去做碳测定。碳测定的结果表明，这是一头 1.4 万年前的猛犸象。数月来，我第一次为结果感到满意。这是一项极具公信力的结果。这是测定的第一个晚更新世的细胞核 DNA 序列。

在这些成果的鼓舞下，亚历克斯设计了引物，扩增血管假性血友病因子基因的两个短片段。在大象的基因组中，这样的基因只有一份。这

个基因（von Willebrand factor gene）简称 vWF，可以编码一种血蛋白，能帮助血小板黏到受伤的血管上。我们着重研究这个基因，因为其他人已经测序了大象（以及许多其他现存的哺乳动物）中的这个序列。如果我们设法确定了猛犸象的序列，就可以直接将其与现今大象的序列进行比较。在我们实验室的某次周会上，亚历克斯展示了一些含有 vWF 基因片段的凝胶带照片，表明他可以扩增到猛犸象的这个基因片段。我简直不敢相信自己的眼睛。他重复了两次实验，使用从同一猛犸象骨中独立制备的提取物。从测序的许多克隆中，他在个别分子中看到了错误，大概是由于原来 DNA 的化学损伤，或是 DNA 聚合酶在 PCR 周期中对核苷酸的不正确添加（见图 9.1）。然而，他在一个位点上看到了一个有趣的模式。他从 3 个独立的 PCR 扩增物中选出共 30 个克隆进行测序。在一个位点而言，其中有 15 个克隆携带 C，14 个携带 T，1 个携带 A。我们认为这个单独的 A 是 DNA 聚合酶造成的错误，但其他基因却令我心跳加速。遗传学家明确地把序列中的这个特定位点称为杂合位点，或单核苷酸多态性（简称 SNP）。在该位点上，这头猛犸象从父本和母本那里分别获得的两份基因拷贝有所不同。我们找到了第一个冰河时代的杂合位点或 SNP，可以称其为遗传的精髓，即种群中的一个核基因有两个变异。一切都在朝好的方向发展。如果我们可以获得该猛犸象基因的这两种版本，那么就有可能获得基因组的所有部分。因此，至少从理论上而言，从几千年前便已灭绝的物种中获得我们想要的任何遗传信息，这应该是可能的。为了验证这一猜想，亚历克斯扩增了另两个单拷贝基因片段：其中一个基因编码的蛋白质可以调节大脑中神经递质的释放；另一个基因编码的蛋白质分泌自视杆细胞和视锥细胞，可以与维生素 A 结合。这两次扩增他都成功了。

```

Mammoth,
consensus sequence
allele 1: .....G.A.....C.
allele 2: .....T.....G.A.....C.

Mammoth,
clones:1st extract, .....G.A.A.....A.....C.
1st PCR .....T.....G.A.....C.
.....T.....G.A.....C.
.....N.....G.A.A.....A.....C.
.....T.....G.A.AA.....A.....C.
.....T.....G.A.....A.....C.
.....G.A.A.....A.....C.
.....G.A.A.....A.....C.
.....G.A.A.....A.....C.

Mammoth,
clones:2nd extract, .....T.....T.....G.A.....G.....C.
1st PCR .....T.....TG.A.....C.
.....T.....G.A.....C.
.....T.....G.A.....C.
.....T.....A.A.....C.
.....G.A.....C.
.....T.....G.A.....C.
.....A.....G.A.....A.....C.
.....N.....T.....G.A.....C.

Mammoth,
clones:2nd extract, ...T.....G.A.....C.
2nd PCR .....G.A.....C.
.....T.....G.A.....T.T.C.
.....G.A.A.AA.....C.
.....T.....G.A.....C.
.....T.....N.....G.A.N.....T.....C.
.....T.....A.A.....A.....C.
.....T.....G.A.....T.....T.T.T.
.....C.....G.A.....C.
.....G.A.....G.....C.
.....T.T.TG.A.....T.....C.
.....T.....T.T.....TG.A.....C.

```

图 9.1 扩增自 3 个核基因片段的克隆 DNA 序列取自 1.4 万年前的猛犸象。箭头指向是所得到的第一个晚更新世杂合位点或 SNP。来自 A. D. Greenwood et al., “Nuclear DNA sequences from Late Pleistocene megafauna,” *Molecular Biology and Evolution* 16, 1466 - 1473 (1999)。

我们为了得到核 DNA 已经努力了很久，所以亚历克斯的猛犸象结果使大家备受鼓舞，我也为此兴奋了好几天。当然，我对猛犸象的兴趣一般，真正感兴趣的还是尼安德特人。我痛苦地意识到，多年冻土中没有出土过尼安德特人。我劝亚历克斯再回头继续尝试凡迪亚的洞熊残骸，看看是否从未冻存的遗骸中获得核 DNA。他分析了几个克罗地亚洞熊的线粒体 DNA，并找出一块包含很多线粒体 DNA 的骨头。我们用

碳测定发现它已有 3.3 万年的历史，大致与尼安德特人同时代。亚历克斯把精力放在这块骨头上。他尝试寻找基因组中有多个拷贝的核糖体 RNA 基因。他获得了少量扩增产物，然后从克隆中重建序列，并发现该序列与当今的熊的序列相同。

这是一次成功，但也有其缺陷。光是扩增多拷贝基因片段就已经够难的了，更别说获取单拷贝基因（比如他在猛犸象中研究的 vWF 基因片段）。当然，亚历克斯所有办法都试过了。不过正如预想的那样，他没能成功。所以，在猛犸象结果带来的兴奋散去之后，我内心其实对这些实验深感失望。我们已经证明，核 DNA 可以在几万年前的多年冻土中保存下来，但从洞熊骨头中只得到了非常少量的普通核 DNA 序列。多年冻土和石灰岩洞穴的储存条件有着天渊之别。

1999 年，我们发表了亚历克斯的发现。我认为这是一篇很不错的论文，虽然后来它遭到了极大的忽视。<sup>1</sup> 这篇论文表明，出土自多年冻土的遗骸中有核 DNA 保存了下来，甚至还发现一个个体的两条染色体上的 DNA 序列，存在不同的杂合位点。我们对多年冻土的遗传研究前景持乐观态度，并在论文结尾指出：

大量的动物遗骸留存在多年冻土和其他寒冷环境中。事实上，从这些遗骸中，我们不仅可以得到线粒体 DNA，还可得到单拷贝的核 DNA 序列。这个事实让我们有可能利用细胞核位点研究动植物谱系史和群体遗传学，以及研究决定表型性状的基因。

最终，其他人会沿着这项工作继续前行，虽然也就持续 5~10 年。不过糟糕的是，除非在多年冻土中发现尼安德特人，否则我们永远不可

能得到尼安德特人的全部基因组。

样章到此结束

需要完整版

扫下面二维码



或加微信：shuyou055

领取

## 第二十三章

### 尼安德特人的亲戚

约翰内斯用丹尼索瓦手指骨构建文库，然后我们开始尽快测序核 DNA。结果惊人。当乌多将它们与人类基因组进行比对并绘制图谱时，发现 70% 的 DNA 片段都能匹配上。而且从线粒体 DNA 的结果来看，现代人类 DNA 污染的概率非常低。这意味着有超过 2/3 的 DNA 来自这个死去的个体！相比之下，保存最好的尼安德特人遗骸只含有 4% 的 DNA，而且大多数遗骸的 DNA 比例都低于 1%。所以这块骨头保存得非常完好，就如同亨德里克·波伊纳测序的猛犸象样本，以及哥本哈根的埃斯科·威勒斯莱夫测序的因纽特人样本那样。但那两个标本都是动物死后立刻被冻在了永久冻土层深处，这就解释了为什么在这些标本中，大部分 DNA 都不是细菌的。但我无法解释，为何丹尼索瓦洞的个体可以保存如此多的 DNA。不管原因是什么，基因组分析变得容易多了。事实上，我们最大的问题和在尼安德特人中遇到的一样：如何清除文库中的微生物 DNA 片段，而非如何捞出一些内源性 DNA 片段。现在的主要问题比较好解决：我们能得到多少核基因组？和之前一样，我们不想使用骨头片段的最外层表面。首先，把骨头全都用完是很不负责任的，因为我们不知道伯克利的埃迪及其小组使用了多少样品。再者，如果骨头被处理它的人污染了，污染的部分将是骨头表面。所以约翰内斯用

骨内的部分得到了两个提取物。马丁·基歇尔用这些 DNA 提取物制备的文库进行尝试，计算出我们可以得到的基因组覆盖率要高于已有的尼安德特人基因组。

当约翰内斯用提取物制备文库时，他运用了阿德里安·布里格斯发明的处理核苷酸化学损伤的创新方法，化学损伤会使 DNA 的 C 变为 U。阿德里安已经表明，在古 DNA 分子的末端发现了许多 U，他也找出了如何移除受损末端的办法。虽然采用这种方法他会失去大约一半古代分子两端的一两个核苷酸，但他也去除了 DNA 序列中绝大多数的错误。由于不再需要考虑 C 变成 T 这种常见错误，与人类基因组片段比对和绘制图谱的工作变得更加容易。约翰内斯用该方法制作了两个大文库。在这些文库中，不仅约 70% 的 DNA 片段来自丹尼索瓦个体，而且这些 DNA 片段携带的错误也比尼安德特人 DNA 片段的少得多。这是真正的进步，但我还是很紧张，因为我知道埃迪的团队可能正在着手同一个项目，甚至正在润色一份介绍该基因组的不错的手稿，所以我试图尽可能快地推进一切。我要求测序团队把其他项目放在一边，尽可能快地测序这些文库。

我对阿纳托利给我们的那颗奇怪牙齿也很好奇，只有 DNA 结果才能告诉我们它是否与手指骨一样，来自同一人种。约翰内斯如同牙医诊治病人一般，小心翼翼地在牙齿上钻了一个小洞，从粉末中得到提取物，然后用这些提取物的 DNA 制备文库。接着，他从文库中得到线粒体 DNA 片段。此外，我们快速测序了文库中的随机 DNA 片段，看看有多少 DNA 属于这个个体。

结果有好也有坏。好消息是，他能够重建整个线粒体基因组：它和手指骨之间存在两点差异，这意味着牙齿来自和手指骨相同人种的另一



个体。坏消息是，牙齿中的内源性 DNA 比例只有 0.2%。我们现在更加迷惑不解，为何手指骨包含如此多的内源性 DNA。我推测，这个个体死后，手指迅速干燥，这可能限制了死亡细胞中的酶对 DNA 的降解，并抑制了细菌的生长。我开玩笑说，也许这个人死的时候，他的小指指向空中，因此在细菌有机会繁殖之前，小指早已干瘪。

现在我们已经知道，牙齿与手指来自同一类人种。本采重新充满能量，全心投入分析该人种的形态特征的工作中。虽然我不是牙齿方面的专家，但还是觉得它大得惊人：它比我的臼齿大 50%。本采指出，除了非常大之外，它与大部分尼安德特人的臼齿也不同：牙冠上多了一些特征，也少了一些特征；此外，其牙根也很特别。尼安德特人的牙根往往是密集或结合在一起的，但这颗臼齿的牙根却分得很开。本采得出结论，牙齿形态表明，丹尼索瓦的种群与尼安德特人和现代人类都明显不同。事实上，由于丹尼索瓦人的牙齿缺乏尼安德特人在大约 30 万年前便已演化出的特征，他推测，在此之前，丹尼索瓦人的祖先便已与尼安德特人分开。这个结论与线粒体 DNA 告诉我们的结果相一致。但我对形态特征的解释总是持谨慎态度，有些人甚至会说我怀疑过度了。也许在与现代人类或尼安德特人分开之后，丹尼索瓦人得到了看起来很古老的牙齿。但是，只有核基因组才能告诉我们完整的故事。

在测序仪开始产出大量丹尼索瓦人的核 DNA 序列时，我们正在处理审稿人的意见，加紧完成尼安德特人的论文，因此没有太多时间立即研究丹尼索瓦序列。但是我的设想是，一旦得到序列，我们就可以迅速地进行分析。过去四年里，我们已经开发了电脑程序来分析尼安德特人基因组，现在这些程序可以直接用于分析丹尼索瓦个体的基因组。不过，我仍然担心埃迪会远远超过我们，所以我决定缩减尼安德特人基因组

分析联盟的规模，只留下核心成员。我希望建立更高效的研究团队，要求他们全力以赴地投入到丹尼索瓦基因组分析中。最重要的是，我们需要戴维·赖克、尼克·帕特森、蒙蒂·斯拉特金和他的团队（见图 23.1）。我们最初称自己为“X 战警”团队，因为我们还不知道丹尼索瓦个体是什么人种。本采当时告诉我们，手指骨来自一个少年，也许只有 3~5 岁。我们已经测序了他经母系遗传得到的线粒体 DNA，因此，“X 战警”这样一个充满男子气概的漫画人物名称并不合适。我想到了“X 女孩”，但这听起来太像日本漫画了。最后，我决定用“X 女人”——就这么决定了。很快，X 女人联盟开始了每周的电话会议。



图 23.1 蒙蒂·斯拉特金、阿纳托利·杰列维扬科以及戴维·赖克，于 2011 年在丹尼索瓦洞的一个会议上。照片来源：本采·维奥拉，马普演化人类学研究所。

乌多将丹尼索瓦人的 DNA 片段与人类基因组和黑猩猩基因组进行比对，并标出它们的位置。由于我们使用阿德里安的方法消除了大部分

的错误，这项工作变得比较容易，但乌多提醒我，这只是初步结果。尽管如此，我们仍把数据分发给了 X 女人联盟。我们给《自然》提交线粒体 DNA 论文的最终修正版本后不久，尼克·帕特森给我发了份对关于乌多的图谱的初步分析报告。我读分析报告的时候很感激那位审稿人说服了我们不要给这个新物种命名，因为尼克发现了两件事。

首先，他发现，相较于现今人类的基因组，丹尼索瓦手指骨的核基因组与尼安德特人基因组的关系更为密切。事实上，现代人类之间最大的差异，存在于我们已测序的巴布亚新几内亚人与非洲桑河个体之间，而丹尼索瓦手指骨的核基因组与尼安德特人的基因组的差异比这个例子还稍微多一些。这个结果与线粒体 DNA 结果单独绘出的画面非常不同，我立即怀疑：亚洲的一些更古老人类的基因流，把线粒体 DNA 引入丹尼索瓦个体。毕竟我们已经表明，现代人类已与尼安德特人发生过杂交，所以基因流似乎是一个合理的猜测。但还有些事情需要我们仔细考虑。

尼克的另一个发现更出人意料。为了与尼安德特人进行比对，我们已经测序了 5 个现代人的基因组，其中相较于中国人、欧洲人和那两个非洲人个体，丹尼索瓦个体与巴布亚人共有更多的衍生型 SNP 等位基因。可能的解释是，丹尼索瓦个体的亲戚与巴布亚人的祖先有杂交。考虑到从西伯利亚到巴布亚新几内亚的距离，我觉得这个结论可能为时过早。还可能是因为我们的结果存在系统误差。乌多再次提醒我，他的基因组 DNA 片段图谱只是初步的。计算机的分析中可能存在一些问题，导致丹尼索瓦人和尼安德特人的基因组以及丹尼索瓦人和巴布亚人的基因组之间产生额外的相似性。如此一来，尼克的两个发现可能都出错了。

。

一周后，艾德仔细分析了新数据。他发现，我们已测序的 DNA 中很少有 Y 染色体片段，所以 X 女人真的是一个女人；或者说，是一个小女孩，因为其骨头很小。缺乏 Y 染色体片段也表明，男性核 DNA 的污染率很低。当他研究丹尼索瓦 DNA 序列与现代人类和尼安德特人的基因组的差异时，和尼克一样，艾德发现，相较于现代人类，丹尼索瓦人基因组与尼安德特人基因组共有更多的衍生型 SNP 等位基因。所以这表明，丹尼索瓦女孩和尼安德特人的共同祖先首先从包含现代人类的谱系上分开，然后各走各道。换句话说，相较于现代人类，丹尼索瓦女孩和尼安德特人的关系更为密切。在莱比锡的星期五会议，以及与尼克、戴维、蒙蒂及其他人漫长的电话会议中，我们讨论了这些数据，又发现了一些问题。相较于现代人类，丹尼索瓦人的核基因组与尼安德特人的更为接近，但为何丹尼索瓦人的线粒体 DNA 却如此不同？难道丹尼索瓦女孩的新近祖先中，包括了尼安德特人和晚期直立人这样更为古老的人种？还是她可能是现代人类和古老人类的杂交后代？我们研究每一种可能性，但似乎没有一个是靠谱的。

乌多花了几个月时间把所有片段与每个比较基因组进行精细比对，绘制出图谱。但是最终的图谱并没有改变原先的结果，我开始确信丹尼索瓦女孩所属的种群与尼安德特人有共同祖先。但这个种群与尼安德特人住得比较远，和如今的芬兰人与非洲南部的桑河人一样远。相较于非洲人，丹尼索瓦人的 DNA 序列与欧亚人的更为接近，但丹尼索瓦人 DNA 序列与尼安德特人的 DNA 序列最为接近。最好的解释是，丹尼索瓦女孩和尼安德特人有共同的祖先，所以当尼安德特人与现代人类杂交之后，欧亚人的祖先从尼安德特人那里继承的 DNA 序列与丹尼索瓦人 DNA 序列有些类似，因为尼安德特人与丹尼索瓦女孩有联系。

所以很明显，丹尼索瓦女孩所属的种群在尼安德特人遇到现代人类之前，便已与尼安德特人分开。我们应该如何称呼这个种群？我们当然不想给他们一个拉丁名，这样会把他们标记为亚种或物种。由于他们与尼安德特人的差异程度与我和桑河人的差异程度类似，所以给他们拉丁名是荒谬的。但我们需要给他们一个称呼。我们决定用分类学家所说的那些俗名，如“芬兰人”“桑河人”“德国人”或“中国人”。“尼安德特人”就是一个俗名，以德国尼安德山谷命名，“Thal”是德语中“山谷”一词的旧拼法。以此为例，我建议称他们为“丹尼索瓦人”。阿纳托利同意了，于是我们在电话会议上非正式地宣布了我的决定。从此，我们称包括 X 女人以及那个臼齿异常大的个体在内的种群为丹尼索瓦人。

还有一个令人兴奋的问题：相较于其他 4 个已经测序的个体，尼克发现那个丹尼索瓦女孩与巴布亚人共有的衍生序列变异（SNPs）更多。这是一个真正的发现，还是由于计算机程序的缺陷造成的错误，或是一个数据巧合？接下去的几个星期，我们讨论了可能导致这样结果的种种技术问题。但答案仍然模棱两可。也许巴布亚 DNA 序列中有一些什么特别的东西，使其更类似于丹尼索瓦人的 DNA 序列。对我而言，这意味着巴布亚人的祖先可能遇到了已知存在于西伯利亚的丹尼索瓦人，但是没遇到中国人的祖先，因为我们并未在中国人中看到假设的杂交迹象，但这一结果值得怀疑。当然，也许丹尼索瓦人还生活在西伯利亚以外的其他地方。我们认为最好的解决方案是测序更多的现今人类。这拖慢了论文的发表进程，但我们不想通过发表某些错误的东西来愚弄自己，因为这些错误可能是由于我们某些技术上的疏忽导致的。所以我们决定再测序七位来自世界各地的人的基因组。我们选择了一个非洲姆布蒂人（Mbuti）以及一位来自撒丁岛（Sardinia）的欧洲人，我们认为这两

种人与丹尼索瓦人没有任何关系。我们还测序了一位来自亚洲中部、距离阿尔泰山地区不远的蒙古人；一位住在亚洲大陆、离巴布亚不太远的柬埔寨人；以及一位来自南美洲、作为美国原住民代表的美洲人（Karitiana），其祖先来自亚洲，也许曾遇到过丹尼索瓦人。最后，我们还决定测序两位美拉尼西亚人（Melanesia）的序列，包括第二位巴布亚人以及一位来自布干维尔岛（Bougainville）的人。

有了这些序列，尼克和其他人重新分析。他们的研究结果证实，丹尼索瓦人基因组与来自巴布亚和布干维尔岛的人关系特殊。与此相反，丹尼索瓦人与柬埔寨人、蒙古人，或南美洲人均没有共享衍生 SNP。

马丁还发现另一件有趣的事。他发现一个迹象：相较于尼安德特人的基因组，丹尼索瓦人的基因组携带的祖先型（与猿类的相似）序列变异更古老。这表明，从古老人类传递到丹尼索瓦人祖先的基因流，可能带来了不同的线粒体 DNA。但是尼克和蒙蒂还是担心我们可能忽视了一些人为因素。把尼安德特人和丹尼索瓦人基因组放在一起详细分析，这是否存在风险？因为它们都是古代的基因组，可能会共有一些错误，而这些错误是由于遗骸在土壤中沉积了几千年所造成的。甚至有人怀疑：流入巴布亚人的基因是否可能是一些深奥的技术问题造成的。

到了 5 月底，我变得越来越沮丧。在一通漫长的电话会议中，我们对于可能的技术问题进行了我认为不必要的讨论。会后，我带着极坏的脾气写了一封电子邮件给联盟的所有成员，说我觉得我们对科学界的主要贡献是丹尼索瓦人基因组序列本身，以及丹尼索瓦人牙齿的特殊形态。到目前为止，全世界只知道丹尼索瓦人的线粒体 DNA 序列，并由此知道现代人类和尼安德特人是最为亲密的亲属，而丹尼索瓦人是远亲。但是通过核基因组，我们现在知道真实的情况是，丹尼索瓦人和尼安德

特人更为接近，现代人类则是远亲。我们需要尽快告诉世界，并让其他研究人员使用我们已经测序的基因组。如果我们不确定丹尼索瓦人是否与巴布亚人有杂交，我们就根本不需要在文章中讨论这个问题。我们可以在以后的论文中提及，那时会有时间更充分地探讨。

这是一个故意挑衅的建议，联盟中许多聪明人表示反对。阿德里安回复了一封电子邮件：“我们可以发表与巴布亚人无关的文章，但存在以下风险：有人将自行分析，然后发现巴布亚人杂交的故事，并迅速发表。为何我们自己没有提及这一可能？外人可能会这么解读我们的这一做法：a) 无力胜任；b) 太过匆忙；c) 碍于政治正确。这难道不是一个问題吗？”尼克对阿德里安的意见表示赞同，“必须处理巴布亚人的问题，否则我们看起来会像傻瓜和懦夫”。

因此我们继续努力，试图找出导致这个意想不到结果的技术问题。最终扭转局势的是尼克：他用公开可用的数据集分析了丹尼索瓦人基因组与其他基因组之间的关系。巴黎某个中心的人类多样性小组收集了世界各地 53 个人群共 938 个人的细胞系和 DNA，对其中每个样品都以“金标准”进行了技术分析，精准地指出了基因组中 642690 个位点的核苷酸变化。尼克在尼安德特人和丹尼索瓦人基因组中找到了两者共有的衍生 SNP，然后在这份精确的资料中找出这些 SNP 的频率。他发现，数据集集中的 17 名巴布亚新几内亚人和 10 名布干维尔岛人的基因组，与丹尼索瓦人基因组的相近程度超过非洲以外的其他人。这与我们测序的基因组分析结果完全吻合。我们现在都相信，丹尼索瓦人和巴布亚人祖先之间确实发生了特别的事情。

利用丹尼索瓦人和尼安德特人的基因组数据，戴维和尼克估计，在非洲以外的人的基因组中，有 2.5% 来自尼安德特人，后来的基因流动

使得丹尼索瓦人 4.8% 的 DNA 进入巴布亚人中。因为巴布亚人的基因组也携带了尼安德特人的成分，这意味着巴布亚人的基因组中有大约 7% 来自早期的人类。这是一项惊人的发现。我们研究了两种已经灭绝人种的基因组。在这两种情况下，我们均发现基因流向现代人类。因此，现代人类在世界范围内扩散的过程中，与早期人类有少量的混合很常见，而非意外。这意味着尼安德特人和丹尼索瓦人并未完全灭绝。他们的少数 DNA 存活在现代人类中。这也意味着丹尼索瓦人过去分布广泛，但奇怪的是，他们没有与蒙古、中国、柬埔寨或者亚洲大陆其他地方的现代人类进行杂交。一个合理的解释是，我们发现，在亚洲其他地方出现现代人类之前，迁出非洲的第一批现代人类间存在杂交的痕迹，他们一直沿着亚洲南部海岸移动。许多古生物学家和人类学家推测，现代人类早期沿海岸线迁移，从中东到印度南部、安达曼群岛、美拉尼西亚以及澳大利亚。如果他们与丹尼索瓦人在今天的印度尼西亚相遇并杂交，那么他们在巴布亚新几内亚和布干维尔岛的后裔，连同澳大利亚的原住民，都会携带丹尼索瓦人的 DNA。我们没有在亚洲其他地方看到现代人类与丹尼索瓦人杂交的证据，也许是因为后来占据亚洲大陆的其他现代人类沿着内陆航线迁移，因此他们没有与丹尼索瓦人杂交。抑或是因为他们与丹尼索瓦人并没有相遇，因为当他们抵达亚洲大陆的时候，丹尼索瓦人已经灭绝。

发表了描述丹尼索瓦人基因组的文章后，我们部门的马克·斯托金与戴维一起进行了更为详细的东南亚人口遗传调查。他们发现丹尼索瓦人与美拉尼西亚人、波利尼西亚人、澳大利亚人以及菲律宾人有过杂交，但没与安达曼群岛以及其他地区的人进行杂交。因此，早期走出非洲的现代人类沿着南部路线迁移，然后遇见丹尼索瓦人，并和他们在东南



亚大陆杂交。这个观点是合理的。

蒙蒂·斯拉特金用我们所有的 DNA 序列来测试各种种群模型。正如我所预料的那样，他发现能解释所有数据的最简单的模型是：尼安德特人与现代人类之间有杂交，随后丹尼索瓦人和美拉尼西亚人的祖先有杂交。但我们仍然需要解释非常奇怪的丹尼索瓦人线粒体 DNA。有两种可能：其中一种可能，是丹尼索瓦人的祖先与另一个更为古老的人种进行杂交，进而把这种线粒体 DNA 引入丹尼索瓦人的祖先中。这是我私下比较赞同的想法。另一种可能是，由一种“不完全谱系分选”的过程造成。这个过程很简单，丹尼索瓦人、尼安德特人以及现代人类的共同祖先的种群，拥有三种线粒体 DNA 的早期版本；然后一次偶然的机会，其中一种线粒体 DNA 携带了大量与其他两者不同的差异，留存在丹尼索瓦人中，而另两种相似的线粒体 DNA 则分别存在于尼安德特人与现代人类中。如果丹尼索瓦人、尼安德特人以及现代人的祖先种群足够大，许多线粒体 DNA 谱系可以在其中并存，这种情况是很有可能发生的。蒙蒂的种群模型显示，我们的数据可以通过丹尼索瓦人与其他未知人类群体的少量杂交，或“不完全的谱系分类”来解释。虽然这意味着我们无法更偏向哪一种解释，但我而言，杂交看起来是更为合理的解释。毕竟，我们已经发现了两个古代人群和现代人类之间杂交的例子，所以我更加相信，在人类演化过程中，杂交非常常见。此外，如果丹尼索瓦人愿意与现代人类交配，那么他们也会与其他古代人群交配，这也是合理的。我开始相信，虽然在现代人类大致的传播过程中，替代人群使其他群体走向灭绝，但该过程并不是完全的替代，相反，一些 DNA 渗透到存活于现今的人群中。所以我开始从别处借词来描述这个过程：“渗透替换。”我认为丹尼索瓦人 DNA 的传播就是一例“渗透替换”。

7 月，我们开始写论文。由于在丹尼索瓦人骨中，70% 的 DNA 都是内生的，所以测序丹尼索瓦人的基因组比测序尼安德特人的基因组少些麻烦。而且我们能够用丹尼索瓦人样本生产出质量更好的基因组序列，而且覆盖率更高（丹尼索瓦人是 1.9，而尼安德特人是 1.3）。更为重要的是，把去氨基的 C 去掉之后，序列中的错误减少了。丹尼索瓦人的基因组序列错误只有尼安德特人基因组中的 1/5。我们于 8 月中旬把论文交给《自然》。我觉得这是一篇绝佳的论文，因为我们从一块大约 1/4 方糖大小的骨头中得到了基因组序列，并证明它来自一个未知的人群。这次研究也表明，分子生物学可以为古生物学提供崭新且意想不到的发现。

《自然》再次把我们的文章发送给四名匿名审稿人。我们收到的评审意见大相径庭，有嫉妒争论，也有深刻批判。正如我们早些时候关于线粒体 DNA 的那篇文章，其中一位审稿人的意见最终大幅提高了我们论文的质量。他或她指出，分析中的潜在问题是，我们将尼安德特人和丹尼索瓦人基因组放在一起分析，以此表明古老的基因流可能为丹尼索瓦人贡献了线粒体 DNA。我觉得我们已经充分处理了这个问题，但审稿人让我们采取更安全的方式，并避免这样的分析。他或她的意见也让我们开展更多研究，试图证明美拉尼西亚人的基因流信号并非是由 DNA 保存、测序技术以及收集数据的差异造成的。当我们处理完意见并重新提交文章后，该审稿人欣然肯定了我们的努力。他或她说：“通常，当某人就得出结论的基础分析方法提出问题时……作者们只会为自己做法的合理性辩解……但在这篇文章里，作者做了相反的事。他们非常重视我的意见，研究了我提出的问题，并着手修改，通过实质性的补充研究来处理我的问题。”我觉得自己像受到老师表扬的学生。审稿人甚至

表明自己的身份：他是斯坦福大学的群体遗传学家卡洛斯·巴斯塔曼特（Carlos Bustamante）。我一直很尊敬他。

2010 年 11 月下旬，《自然》接收了我们的论文。编辑建议我们推迟到 1 月中旬出版，这样可以避开圣诞节的影响，获得更多的新闻报道和关注。我们在联盟中讨论了这个问题。一些人同意编辑的建议。但我认为，鉴于存在潜在的竞争对手，我们一直以最快的速度工作，那么最后一步就更不应该拖延。所以我力排众议，敦促文章尽快出版。最终，文章于 12 月 23 日发表。<sup>1</sup>我相信这的确减少了它得到的关注，但我感觉很好，因为它与尼安德特人基因组在同一年发表。

我开车载着琳达、鲁内前往白雪皑皑的瑞典，到我们的房子去欢度圣诞。我觉得这真是特殊的一年。我们取得的成就比我想象得还要多。但是，即便我们已经测序了尼安德特人的基因组，为其他已经灭绝的人类群体的基因组打开了一扇门，仍然还有很多未解之谜。其中的一个大秘密：丹尼索瓦人曾存在于何时。手指骨片段和牙齿都太小，我们无法使用放射性碳测年。我们对在丹尼索瓦洞同一岩层中发现的 7 块骨头片段进行了测年，它们大多布满切痕或其他人为痕迹。在这 7 块骨头当中，4 块早于 5 万年前，而其他 3 块骨头在 3 万至 1.6 万年前。所以在 5 万年前，丹尼索瓦洞里就已经有人类，然后是在 3 万年前。我倾向于认为，古老的是丹尼索瓦人，年岁近的则是现代人类，但不能完全确定。顺科夫教授和阿纳托利在发现手指骨的同一岩层中找到了非常精细的石器以及打磨过的石手链。它们是丹尼索瓦人做的吗？这是一个奇怪的想法，但是考古学家认为这是有可能的。

另一个大谜团是，丹尼索瓦人的分布有多广。我们知道他们曾在西

伯利亚南部出现过，但事实上他们曾与美拉尼西亚人的祖先相遇并留下后代，这表明他们过去的分布很广泛。也许他们曾经漫游整个东南亚，从温带甚至亚北极地区到热带。我想我们需要从中国的化石中寻找丹尼索瓦人的 DNA。如果阿纳托利和他的团队能在阿尔泰山脉发现更为完整的残骸，那就更令人兴奋了。如果这些骨头含有丹尼索瓦和其他人种分离的特征，那么我们就能够识别亚洲其他地方的化石是否属于丹尼索瓦人。

我的团队和其他人一直在探索这些奥秘。还有一些组织已经开始使用古 DNA 研究人类过去的流行病和史前文明。但在那一年的 12 月，我获得了科学生涯中前所未有的满足感。30 年前，在我的家乡瑞典，我还是研究生时，我将古 DNA 作为秘密爱好开始着手研究。4 年多前，当我们宣布尼安德特人项目时，该项目就像科幻小说一般，但我们现在成功完成了这个项目。在我们舒适的瑞典小屋中，我和家人一起度过圣诞节。那个圣诞节假期，我过得比以前都轻松。

## 后记

三年后，就在我写这本书的时候，我们仍然不知道阿纳托利寄给伯克利的另一块手指骨发生了何事。也许有一天可以用它鉴定年代，这样我们将知道丹尼索瓦女孩生活在何时。

阿纳托利和他的团队继续在丹尼索瓦洞挖掘出令人吃惊的骨头。他们发现了另一个巨大的臼齿，包含了丹尼索瓦人的 DNA。他们竟然还发现了一块来自尼安德特人的脚趾骨。

戴维·赖克和他的博士后斯里拉姆·桑卡拉那曼（Sriram Sankararaman）利用遗传模型，测得尼安德特人与现代人类杂交的时间约为 9 万至 4 万年前。<sup>1</sup> 这表明，尼安德特人与现代人类之间的杂交，使得尼安德特人的基因组与欧洲人和亚洲人的基因组之间有额外的相似性。而我们在 2010 年曾考虑过比较复杂的场景——非洲古代亚结构。

马蒂亚斯·迈耶是我们实验室的技术指导。他开发出了一种新的非常灵敏的提取 DNA 和制备文库的方法。采用这种方法，我们只需使用少量残留的丹尼索瓦人指骨片段，便能测序出她的整个基因组，覆盖度高达 30 倍。<sup>2</sup> 最近，我们接着测序了从丹尼索瓦洞发现的尼安德特人脚趾骨的基因组，覆盖度高达 50 倍。测序这些古老基因组的准确度比大部分现代人的基因组都要高。

当我们将这个尼安德特人脚趾骨的基因组与丹尼索瓦女孩的基因组进行比对时，我们看到丹尼索瓦女孩的基因组中有一部分来自一个古人

类，这个古人类比尼安德特人和丹尼索瓦人更早从人类谱系中分离出来。我们也看到丹尼索瓦人和尼安德特人有杂交。丹尼索瓦人不仅把少量的 DNA 贡献给了美拉尼西亚人，还贡献给了如今生活在亚洲大陆上的人类。2010 年，我们在与低质量的基因组打交道时，无法看到这些过去发生过的杂交的微妙信号。但现在，更新世晚期几种古人类之间大量杂交的痕迹都清晰可辨，但大部分的比例都很小。

加上千人基因组计划的新数据，这两个高质量的古老基因组让我们可以创建一个近乎完整的基因组位点目录。这份目录可以说明当今所有人类与尼安德特人、丹尼索瓦人以及猿类的不同之处。该目录包含 313 89 个单核苷酸变化，以及少数核苷酸的 125 个插入点和缺失点。其中，蛋白质中含有 96 个氨基酸变化和 3000 个调控基因开关的基因序列。这其中肯定有一些核苷酸差异被我们遗漏了，特别是基因组重复部分中的差异。但很显然，绘制出现代人类的遗传“配方”指日可待。下一个大型挑战是找出这些变化所导致的后果。

哈佛大学才华横溢的技术创新者——乔治·丘奇（George Church）认为，科学家应该使用我们的目录去改造人类细胞，使其回到原始状态，然后利用这些细胞重建或“克隆”尼安德特人。事实上，当我们在 2009 年的美国科学促进会会议上宣布已经完成尼安德特人基因组测序时，《纽约时报》就引用了乔治的话，“现有的技术可让尼安德特人复活，花费约为 3000 万美元”。乔治补充道，如果有人愿意提供资助，他“可能就开启这个项目了”。在他看来，这样的项目存在着伦理问题，但可以使用非人类细胞——黑猩猩细胞——来避免这一苛责！

这个论点以及后来出现的言论，我觉得都和乔治的差不多，会引起争议。不过，他们指出了我们的困境。如果由于技术和伦理原因，我们

不能开展乔治建议的那些研究，那么该如何研究人类特有的特征，例如语言或智力方面的表现？目前可延伸探索的方向是：一方面，把人类和尼安德特人基因组中的遗传变异引入人类和猿类的细胞，但是不用于克隆，而是在实验室培养皿中研究它们的生理机能；另一方面，把这类变异引入实验室的小鼠。我们在莱比锡的实验室已经朝这个方向迈出了第一步。英国牛津大学的托尼·莫纳克（Tony Monaco）的研究团队发现了一种名为 FOXP2 的基因，它与人类的语言能力有关。2002 年，我们发现，在猿类和其他所有哺乳动物中，由 FOXP2 基因生成的蛋白有两个氨基酸位点差异。<sup>3</sup> 小鼠的 FOXP2 蛋白与黑猩猩 FOXP2 的蛋白非常相似。受这一事实的鼓舞，我们决定把那两个人类氨基酸差异引入小鼠的基因组。沃尔夫冈·埃纳尔（Wolfgang Enard）为这项工作付出了多年心血，才使得首个带有人类 FOXP2 蛋白的小鼠成功出生。几年间，他也从一名有才华的大学生成长为博士后，再成为我们实验室的团队负责人。我们发现，在大约两周大时，与那些没有人类基因变异的幼鼠相比，幼鼠从巢中发出的叽叽声有很细微但很明显的差别。这个结果大大超出我的预期，也验证了我们的猜想：这两个人类氨基酸差异与声音通信有关。这一发现引出了后来的许多研究。那些研究都展示了，这两个差异如何影响神经元外延并与其他神经元相连，以及它们如何处理大脑中部分与运动学习有关的信号。<sup>4</sup> 目前，我们正在与乔治·丘奇合作，希望将这些氨基酸差异引入人类细胞，然后等待这些细胞在试管中分化为神经元。

虽然尼安德特人和丹尼索瓦人都含有这两个 FOXP2 的变异<sup>5</sup>，不过，这些实验不约而同地指出，未来我们应该找出那些至关重要的变异

，因为是它们使得现代人类与众不同。我们可以想象，把这样的变异以独立或组合的方式引入细胞系和小鼠中，使其生化途径或细胞的内部结构变得“人类化”或“尼安德特人化”，然后研究变异的影响。将来有一天，我们也许能够明白是什么令替代人群优于同时代的其他古代人群，以及为什么在所有的灵长类动物中，只有现代人类散播到世界的各个角落，并有意无意地塑造全球环境。我相信，这些问题是人类历史上最宏大的问题，而这些问题的答案，一部分就隐藏在我们已经测序的古老基因组中。



## 注释

### 第一章

[1](#) R. L. Cann, Mark Stoneking, and Allan C. Wilson, “Mitochondrial DNA and human evolution,” *Nature* 325, 31–36 (1987).

[2](#) M. Krings et al., “Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans,” *Cell* 90, 19–30 (1997).

### 第二章

[1](#) S. Pääbo, “Über den Nachweis von DNA in altägyptischen Mumien,” *Das Altertum* 30, 213–218 (1984).

[2](#) S. Pääbo, “Preservation of DNA in ancient Egyptian mummies,” *Journal of Archaeological Sciences* 12, 411–417 (1985).

### 第三章

[1](#) S. Pääbo, “Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA,” *Nature* 314, 644–645 (1985).

[2](#) S. Pääbo and A. C. Wilson, “Polymerase chain reaction reveals cloning artefacts,” *Nature* 334, 387–388 (1988).

[3](#) R. L. Cann, Mark Stoneking, and A. C. Wilson, “Mitochondrial DNA and human evolution,” *Nature* 325, 31–36 (1987).

[4](#) W. K. Thomas, S. Pääbo, and F. X. Villablanca, “Spatial and temporal continuity of kangaroo-rat populations shown by sequencing mitochondrial-DNA from museum specimens,” *Journal of Molecular Evolution* 31, 101–112 (1990).

[5](#) J. M. Diamond, “Old dead rats are valuable,” *Nature* 347, 334–335 (1990).

[6](#) S. Pääbo, J. A. Gifford, and A. C. Wilson, “Mitochondrial-DNA sequences from a 7,000-year-old brain,” *Nucleic Acids Research* 16, 9775–9787 (1988).

[7](#) R. H. Thomas et al., “DNA phylogeny of the extinct marsupial wolf,” *Nature* 340, 465–467 (1989).

[8](#) S. Pääbo, “Ancient DNA—Extraction, characterization, molecular-cloning, and enzymatic amplification,” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 86, 1939–1943 (1989).

## 第四章

[1](#) S. Pääbo, R. G. Higuchi, and A. C. Wilson, “Ancient DNA and the polymerase chain reaction,” *Journal of Biological Chemistry* 264, 9709–9712 (1989).

[2](#) G. Del Pozzo and J. Guardiola, “Mummy DNA fragment identified,”

*Nature* 339, 431– 432 (1989).

[3](#) S. Pääbo, R. G. Higuchi, and A. C. Wilson, “Ancient DNA and the polymerase chain reaction,” *Journal of Biological Chemistry* 264, 9709–9712 (1989).

[4](#) T. Lindahl, “Recovery of antediluvian DNA,” *Nature* 365, 700 (1993).

[5](#) E. Hagelberg and J. B. Clegg, “Isolation and characterization of DNA from archaeological bone,” *Proceedings of the Royal Society B* 244:1309, 45–50 (1991).

[6](#) M. Höss and S. Pääbo, “DNA extraction from Pleistocene bones by a silica-based purification method,” *Nucleic Acids Research* 21:16, 3913–3914 (1993).

[7](#) M. Höss and S. Pääbo, “Mammoth DNA sequences,” *Nature* 370, 333 (1994); Erika Hagelberg et al., “DNA from ancient mammoth bones,” *Nature* 370, 333–334 (1994).

[8](#) M. Höss et al., “Excrement analysis by PCR,” *Nature* 359, 199 (1992).

[9](#) E. M. Golenberg et al., “Chloroplast DNA sequence from a Miocene *Magnolia* species,” *Nature* 344, 656–658 (1990).

[10](#) S. Pääbo and A. C. Wilson, “Miocene DNA sequences——a dream come true?” *Current Biology* 1, 45–46 (1991).

[11](#) A. Sidow et al., “Bacterial DNA in *Clarkia* fossils,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 333, 429–433 (1991).

[12](#) R. DeSalle et al., “DNA sequences from a fossil termite in Oligo-Miocene amber and their phylogenetic implications,” *Science* 257, 1933–1936 (1992).

[13](#) R. J. Cano et al., “Enzymatic amplification and nucleotide sequencing of DNA from 120–135-million-year-old weevil,” *Nature* 363, 536–538 (1993).

[14](#) H. N. Poinar et al., “DNA from an extinct plant,” *Nature* 363, 677 (1993).

[15](#) T. Lindahl, “Instability and decay of the primary structure of DNA,” *Nature* 362, 709–715 (1993).

[16](#) S. R. Woodward, N. J. Weyand, and M. Bunnell, “DNA sequence from Cretaceous Period bone fragments,” *Science* 266, 1229–1232 (1994).

[17](#) H. Zischler et al., “Detecting dinosaur DNA,” *Science* 268, 1192–1193 (1995).

## 第五章

[1](#) H. Prichard, *Through the Heart of Patagonia* (New York: D. Appleton and Company, 1902).

[2](#) M. Höss et al., “Molecular phylogeny of the extinct ground sloth *Myodon darwini*,” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93, 181–185 (1996).

[3](#) O. Handt et al., “Molecular genetic analyses of the Tyrolean Ice Man,” *Science* 264, 1775–1778 (1994).

[4](#) O. Handt et al., “The retrieval of ancient human DNA sequences,” *American Journal of Human Genetics* 59:2, 368–376 (1996).

[5](#) 事实上，即使在我写这本书的当下，许多研究小组仍在没有清楚区分污染 DNA 与内生 DNA 的情况下，使用 PCR 技术研究从人类考古遗存中得到的线粒体 DNA。其中一些测序结果几乎完全正确，但另外一些序列则是完全错误的。

## 第六章

[1](#) I. V. Ovchinnikov et al., “Molecular analysis of Neanderthal DNA from the northern Caucasus,” *Nature* 404, 490–493 (2000).

[2](#) M. Krings et al., “A view of Neandertal genetic diversity,” *Nature Genetics* 26, 144–146 (2000).

## 第八章

[1](#) H. Kaessmann et al., “DNA sequence variation in a non-coding region of low recombination on the human X chromosome,” *Nature Genetics* 22, 78–81 (1999); H. Kaessmann, V. Wiebe, and S. Pääbo, “Extensive nuclear DNA sequence diversity among chimpanzees,” *Science* 286, 1159–1162 (1999); H. Kaessmann et al., “Great ape DNA sequences reveal a reduced diversity and an expansion in humans,” *Nature Genetics* 27, 155–156 (2001).

[2](#) D. Serre et al., “No evidence of Neandertal mtDNA contribution to early modern humans,” *PLoS Biology* 2, 313–217 (2004).

[3](#) M. Currat and L. Excoffier, “Modern humans did not admix with Neandertals during their range expansion into Europe,” *PLoS Biology* 2, 2264–2274 (2004).

## 第九章

[1](#) A. D. Greenwood et al., “Nuclear DNA sequences from Late Pleistocene megafauna,” *Molecular Biology and Evolution* 16, 1466–1473 (1999).

## 第十章

[1](#) H. N. Poinar et al., “Molecular coproscopy: Dung and diet of the extinct ground sloth *Nothrotheriops shastensis*,” *Science* 281, 402–406 (1998).

[2](#) S. Vasan et al., “An agent cleaving glucose-derived protein cross-links in vitro and in vivo,” *Nature* 382, 275–278 (1996).

[3](#) H. Poinar et al., “Nuclear gene sequences from a Late Pleistocene sloth coprolite,” *Current Biology* 13, 1150–1152 (2003).

[4](#) J. P. Noonan et al., “Genomic sequencing of Pleistocene cave bears,” *Science* 309, 597–600 (2005).

[5](#) M. Stiller et al., “Patterns of nucleotide misincorporations during enzymatic amplification and direct large-scale sequencing of ancient DNA,” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 103, 13578–13584 (2006).

[6](#) H. Poinar et al., “Metagenomics to paleogenomics: Large-scale sequencing of mammoth DNA,” *Science* 311, 392–394 (2006).

[7](#) 详见本章注释 5。

## 第十一章

[1](#) J. P. Noonan et al., “Sequencing and analysis of Neandertal genomic DNA,” *Science* 314, 1113–1118 (2006); R. E. Green et al., “Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA,” *Nature* 444, 330–336 (2006).

## 第十二章

[1](#) 我们的论文在《自然》发表之后，根据最近的编号系统，更恰当的编号应为 Vi-33.16。

[2](#) R. W. Schmitz et al., “The Neandertal type site revisited: Interdisciplinary investigations of skeletal remains from the Neander Valley, Germany,” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99, 13342–13347 (2002).

[3](#) A. W. Briggs et al., “Patterns of damage in genomic DNA sequences from a Neandertal,” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 104, 14616–14621 (2007).

## 第十三章

[1](#) T. Maricic and Svante Pääbo, “Optimization of 454 sequencing library

preparation from small amounts of DNA permits sequence determination of both DNA strands,” *BioTechniques* 46, 5157 (2009).

[2](#) J. D. Wall and Sung K. Kim, “Inconsistencies in Neandertal genomic DNA sequences,” *PLoS Genetics* 10:175 (2007).

[3](#) A. W. Briggs et al., “Patterns of damage in genomic DNA sequences from a Neandertal,” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 104, 14616–14621 (2007).

## 第十四章

[1](#) R. E. Green et al., “The Neandertal genome and ancient DNA authenticity,” *EMBO Journal* 28, 2494–2503 (2009).

## 第十五章

[1](#) R. E. Green et al., “A complete Neandertal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing,” *Cell* 134, 416–426 (2008).

## 第十六章

[1](#) N. Patterson et al., “Genetic evidence for complex speciation of humans and chimpanzees,” *Nature* 441, 1103–1108 (2006).

## 第二十章



[1](#) M. Tomasello, *Origins of Human Communication* (Cambridge, MA: MIT Press).

## 第二十一章

[1](#) R. E. Green et al., “A draft sequence of the Neandertal genome,” *Science* 328, 710–722 (2010).

[2](#) 作者自己的翻译。

[3](#) L. Abi-Rached et al., “The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans,” *Science* 334, 89–94 (2011).

## 第二十二章

[1](#) J. Krause et al., “Neanderthals in central Asia and Siberia,” *Nature* 449, 902–904 (2007).

[2](#) J. Krause et al., “The complete mtDNA of an unknown hominin from Southern Siberia,” *Nature* 464, 894–897 (2010).

## 第二十三章

[1](#) D. Reich et al., “Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia,” *Nature* 468, 1053–1060 (2010).

## 后记

[1](#) S. Sankararaman et al., “The date of interbreeding between Neandertals and modern humans,” *PLoS Genetics* 8:1002947 (2012).

[2](#) M. Meyer, “A high coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual,” *Science* 338, 222–226 (2012).

[3](#) W. Enard, et al., “Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language,” *Nature* 418, 869–872 (2002).

[4](#) W. Enard et al. “A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice,” *Cell* 137, 961–971 (2009).

[5](#) J. Krause et al., “The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neandertals,” *Current Biology* 17, 1908–1912 (2007).

## 索引

17 号染色体的反转

23andMe

454 生命科学公司

Alu 元件

FOXP2 基因

J. B. 克莱格

N-苯甲酰溴 (PTB)

RNA 拼接

Solexa 公司

vWF

X 女人

X 染色体

Y 染色体

阿德里安·布里格斯

阿尔泰人

阿那萨齐

阿纳托利·杰列维扬科

埃尔锡德

埃及学

埃里卡·哈格尔贝格

埃里克·兰德

埃里克·特林考斯

埃斯科·威勒斯莱夫

艾伦·威尔逊

爱德华（埃迪）·鲁宾

安东尼奥·罗塞斯

安妮·斯通

安雅·海因策

奥策尔

奥克拉德尼科夫

奥利瓦·汉特

奥玛斯（雪人）

奥瑞纳文化

芭芭拉·维尔德

白蚁数据

柏林勃兰登堡科学与人文学院

柏林国家博物馆群

斑驴 DNA

保护遗传学

北京人

本采·维奥拉

本杰明·卢因

彼得·帕勒姆

彼尔·帕特森  
冰人奥茨  
冰人遗存  
波尔·尼伦  
伯纳德·科姆里  
不完全谱系分选  
布干维尔岛  
布赖恩·赛克斯  
布罗德研究所  
残留 DNA 的软骨  
查尔斯·达尔文  
超级古老 DNA  
创造论  
次要组分  
从动物粪便中提取 DNA  
达恩·拉哈玛  
达尔文磨齿兽  
地懒  
袋狼  
戴维·本特利  
戴维·赖克  
达维德·塞尔  
丹尼索瓦人的臼齿  
单核苷酸多态性 (SNP)

单拷贝基因（序列）

德拉古廷·哥加洛维克-克兰贝格尔

德亚娜·布拉依科维奇

等位基因冲浪

第二次世界大战（二战）

第二代测序法

蒂姆·怀特

动物学

洞熊骨头

二氧化硅提取法

法医学

放射性磷

非洲

丹尼索瓦人的数据

基因从尼安德特人传到.....

发现尼安德特人基因组后产生的影响

菲利普·约翰逊

费利克斯·克瑙尔

分类学

《分子演化杂志》

分子钟

弗兰克·甘农

弗兰西斯·比利亚布兰卡

弗雷德·桑格

付巧妹

格雷厄姆·库普

更格卢鼠

共有核苷酸

《古代》

古老地球神创论者

海德堡人

汉斯·泽西勒

汉斯约赫姆·奥特鲁姆

行为和仪式

赫伯特·雅克勒

赫尔南·布尔瓦诺

赫斯基思·普里查德

亨德里克·波伊纳

亨里克·凯斯曼

亨利·吉

琥珀

《花花公子》

吉恩·迈尔斯

吉姆·马利金

吉姆·努南

加州大学欧文分校

加州理工州立大学

甲基基团

贾雷德·戴蒙德

简·罗杰斯

建立洁净室的过程

焦磷酸测序（公司）

焦磷酸测序法

酵母菌株

杰弗里·沃尔

杰西·达布尼

金成

金特·斯托克

卡尔·斯泰特尔

卡莱斯·拉卢埃萨-福克斯

卡洛斯·巴斯塔曼特

凯·西蒙斯

凯利·穆利斯

凯利·托马斯

《考古学杂志》

科里·麦克莱恩

克拉皮纳

克雷格·文特尔

克里斯·斯特林格

克里斯蒂安·基尔格

克里斯汀·韦尔纳

克里斯托弗·伯施



克罗地亚科学艺术院

空白提取物

拉尔夫·施米茨

拉斯穆斯·尼尔森

劳尔·卡诺

劳拉·扎恩

劳伦斯伯克利国家实验室

冷泉港实验室

理查德·克莱因

理查德·欧文

理查德·托马斯

“理性信仰”

《连线》

琳达·维吉兰特

卢卡·卡瓦利-斯福尔扎

露西

罗斯季斯拉夫·霍尔特尔

罗素·槌口

洛朗·埃克斯科菲耶

马蒂亚斯·赫斯

马蒂亚斯·克林斯

马蒂亚斯·迈耶

马蒂亚斯·乌伦

马丁·基歇尔

马格努斯·努德堡

马可·德拉·拉西利亚

马可·波罗式的尼安德特人

马克·斯托金

马克斯·普朗克学会（马普学会）

马娅·保诺维奇

玛兹梅斯卡亚洞穴

迈克·托马塞洛

迈克尔·霍夫瑞特

迈克尔·拉赫曼

美国成就协会

美国科学促进会

美国自然历史博物馆

美拉德反应

美拉尼西亚人

米尔福德·沃尔波夫

米尔科·梅尔兹

米哈伊尔·顺科夫

米凯尔·埃格霍尔姆

米兰·海拉克

尼安德谷

尼古拉斯·J. 马茨克

尼克·帕特森

尿嘧啶

纽科姆·克利夫兰奖

欧洲分子生物学组织

努特卡族（Nuu-Chah-Nulth）

帕瓦奥·鲁丹

千人基因组计划

乔纳森·罗斯伯格

乔治·波伊纳

乔治·丘奇

《青年非洲》

青铜时代人类

趋同演化

让-雅克·于布兰

人类参考基因组

人类多样性小组

人类基因组计划

软组织

瑞克·沃德

赛特斯公司

桑格测序法

桑格研究所

桑河人基因组

上古 DNA

失去氨基

史蒂芬·格鲁纳特

世界遗传学大会（柏林）

斯科特·伍德沃德

斯里达尔·库达拉法里

苏内·贝里斯特伦

苏珊·普塔克

汤姆·埃文斯

跳跃 PCR

同类相食

铜器时代遗存

图尔卡纳男孩

托马斯·林达尔

托米斯拉夫·马里契奇

托尼·莫纳克

脱氨基

威廉皇帝学会

文森特·萨里奇

倭黑猩猩

沃尔夫冈·埃纳尔

沃尔特·博德默尔

沃尔特·沙夫纳

西伯利亚的阿卡杰姆戈罗多克

《细胞》

细菌克隆

细菌中的线粒体 DNA

现代亚洲人

MHC 基因变体

比较尼安德特人、非洲人和中国人的基因组

丹尼索瓦人对亚洲人基因组的贡献

多地区模型

发现尼安德特人 DNA 所受到的关注

绘制尼安德特人的基因流

线粒体 DNA 的比较

限制酶

线粒体夏娃

腺病毒

《消息报》

新英格兰生物公司

性染色体

休·罗斯

血统检测

雅科夫·拉多夫契奇

亚德兰卡·莱纳蒂克

亚雷它木兰

亚历克·杰弗里斯

亚历克斯·格林伍德

亚洲

古老的美国原住民的 DNA 序列

替代人群

中东场景

演化人类学

杨百翰大学

一夫一妻

伊万·“约翰尼”·古西奇

宜曼达（Illumina）公司

移植抗原

以色列的卡梅尔山脉

因纽特人基因组

阴茎骨缺失

英国剑桥的欧洲生物信息研究所

猿

比较尼安德特人、现代人类与猿类的基因组

类人猿的认知发展

约翰·霍克斯

约翰·卡尔·富尔罗特

约翰内斯·克劳泽

约鲁巴人

约瑟夫·门格勒

杂合位点

杂交分子

增强子

翟巍巍

珍妮特·凯尔索

直立人

中国人的基因组

比较尼安德特人、非洲人和中国人的基因组

测序现代人的基因组

丹尼索瓦人的 SNPs

绘制基因流

尼安德特人的核苷酸匹配数

种族主义

主要组织相容性复合体（MHC）

专利

《自然-遗传学》

祖先型等位基因

## 出版后记

《自然》杂志 2018 年 9 月刊的封面论文，来自本书作者斯万特·帕博与薇薇安·斯隆（Viviane Slon）关于尼安德特人的最新研究成果。他们提取了俄罗斯丹尼索瓦洞中的古人类化石的 DNA，结果发现，这个生存在 5 万年前的小女孩，很可能是一位尼安德特人女性与一名丹尼索瓦人男性的杂交后代。之前已陆续有证据表明，尼安德特人在东迁过程中与丹尼索瓦人发生过混血，但可以说，最新的研究成果是发现了混血交配的直接证据。而这距离本书作者斯万特·帕博博士于 1996 年某天深夜接到的激动人心的电话，已经过去了二十多个年头。

帕博博士的这部著作（原版的第一版于 2015 年推出）与其说是介绍古人类 DNA 学科的前沿进展，更恰当的概括也许是一部带有自传性质的研究回忆录。每一位卓越的科学家都携带着一部科学史，因此，除了以自己的求学、科研、生活为线索而串联个体经历外，帕博博士作为古人类 DNA 领域的开拓者与亲历者之一，还为整个行业的起始与发展提供了宝贵的一手资料。对熟悉现代生物分子手段的读者而言，一定不难与作者在实验过程中遇到的苦恼烦心事产生共鸣，也定能深切体会在如此微观层面排除种种困难而重复验证所得成果的满足感；对从其他学科切入来研究人类历史的学者而言，本书丰富了研究途径，为探究历史的真相提供了另一视角的证据。

关于现代人起源的假说争论从未平息，各学科纵然采用着不同的研



究手段，却也共享着一致的目标，那就是尽可能地接近真实的人类历史。对“现代人从何而来”的追问，既是学界与媒体的关注热点，也与每个人都息息相关。在现代欧亚人群的基因组中，平均有 2% 的基因来自于尼安德特人；发展迅疾的私人测序领域，也多会为测试者提供检测尼安德特人基因含量的选项。研究表明，现代人对尼古丁的依赖、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠肢体过动症等表现与症状，都多多少少与我们和尼安德特人拥有的共同基因有关。

帕博博士所从事的古人类 DNA 研究，在学界早已产生了广泛且深入的影响，本次我们有幸通过出版《尼安德特人》，从简明的科普角度带领更多的读者朋友概览一个新兴研究学科的发展历程。再宏大的研究课题，也需要将解决步骤拆解到日常的实践工作之中，因此在本书中，我们还可以看到一个立体、生动、各自怀揣着烦恼与快乐的科研工作者，也正是他们，构成了学科发展的各条分支与生息脉络。

服务热线：133-6631-2326 188-1142-1266

服务信箱：reader@hinabook.com

后浪出版公司

2018年9月